

Паршиков Игорь Альбертович

Микроорганизмы в химии азотистых гетероциклов

Паршиков Игорь Альбертович

Микроорганизмы в химии азотистых гетероциклов

Primedia E-launch LLC

Dallas, 2017

Рецензенты:

д.б.н. Калюжин О.В.

к.б.н. Зарайский Е.И.

Монография рекомендована для публикации Ученым советом Института прикладной механики Российской академии наук

Паршиков И.А.

Микроорганизмы в химии азотистых гетероциклов. – Даллас: Праймедиа Е-лаунч, 2017. −130 с.

ISBN 978-1-64008-524-4

Монография посвящена микробиологическим методам получения органических соединений из ряда азотистых гетероциклов (азааренов, хинолонов и насыщенных азотистых гетероциклов). Предлагается поиск альтернативных путей синтеза веществ, которые трудно получить с помощью обычных методов органическй химии. Микробные технологии могут найти практическое применение в разработке различных лекарственных средств.

Igor A. Parshikov

Microorganisms in Chemistry of Nitrogenous Heterocycles. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2017. −130 p.

ISBN 978-1-64008-524-4

The monograph is devoted to microbiological methods of obtaining organic compounds from a series of nitrogenous heterocycles (azaarenes, quinolones and saturated nitrogenous heterocycles). It is proposed alternative ways of synthesizing compounds that are difficult to obtain using conventional methods of organic chemistry. Microbial technologies can find practical application in the development of various drugs

Введение

Методы микробиологической трансформации органических соединений применяются во многих областях человеческой деятельности. Химическая, фармацевтическая и биотехнологическая промышленность использует микробиологические методы синтеза некоторых соединений, которые трудно получить методами органической химии [Petersen, Kiener, 1999; Parshikov et al. 2014; Silva et al. 2014; Parshikov 2016a; Parshikov 2016b]. Азотсодержащие гетероциклические соединения служат ключевыми компонентами многих лекарств [Hüttel, Hoffmeister, 2010; Petersen, Kiener, 1999; Sukul, Spiteller, 2007; Vickers, Polsky, 2000].

Например, хинин – алкалоид из серии азааренов, выделенный из коры хинного дерева в Перу, был введен в практику для лечения малярии в 1834 году. Он служил шаблоном для разработки его аналогов, таких как примахин, мепакрин, мефлохин и хлорохин, которые оказались очень эффективными против малярии, но появление устойчивых штаммов паразитов, в сочетании с потенциальными проблемами токсичности ограничило их использование [Parshikov et al. 2012a].

Бактериальные ферменты, участвующие в гидроксилировании азааренов, включают нафталин 1,2-

диоксигеназу [Ensley et al. 1983; Resnick et al. 1993], хинальдин 4-оксидазу [Stephan et al. 1996], карбазол-1,9а-диоксигеназу [Inoue et al. 2006], дифенил 2,3-диоксигеназу [Resnick et al. 1993] и толуолдиоксигеназу [Boyd et al. 2002]. Бактериальные альдегидоксидазы [Yasuhara et al. 2002] и цитохром Р-450 зависимые монооксигеназы [Kelly et al. 2003] могут превращать азаарены в соответствующие лактамы [Vickers, Polsky, 2000; Parshikov et al. 2012a]. Грибы также могут содержать цитохром Р-450 зависимые монооксигеназы способные превращать азарены в лактамы. Некоторые грибы, такие как *Beauveria bassiana*, *Aspergillus* spp. и *Cunninghamella* spp., весьма перспективны для трансформации лекарственных средств из-за высокой регио- и стереоспецифичности протекания ферментативных процессов [Grogan, Holland, 2000; Lehman, Stewart, 2001; Parshikov et al. 2012a].

Хинолоны представляют собой большую группу синтетических соединений, которые были разработаны в качестве противомикробных агентов [Ball, 2000b; Parshikov, Sutherland, 2012b]. Они широко используются в клинической и ветеринарной медицине для лечения заболеваний, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями [Oliphant, Green, 2002; Andersson, MacGowan, 2003; Dalhoff, Schmitz, 2003]. Некоторые хинолоны обладают противоопухолевой, антивирусной (против вирусов гепатита

В и С, ВИЧ и вируса герпеса), антиаллергической, противотуберкулезной, иммуномодулирующей и антидиабетической активностью [Boteva, Krasnykh, 2009; Mugnaini et al., 2009; Kloskowski et al., 2010]. Хинолоны могут быть эффективными против различных типов возбудителей малярии [Mahmoudi et al., 2003; Petersen, Kiener, 1999; Banasik et al. 1992; Waring et al. 1975; Refaie et al. 2005; Gomtsyan et al. 2005; Taggart et al. 1948; Guetzoyana et al. 2009; Araújo et al. 2009; Jones et al. 2009; Kalkanidis et al. 2002; Boibessot et al. 2002; Boibessot et al. 2002; Agarwal et al. 2005; Kontnik, Clardy, 2008; Kaur et al. 2009; Resnick et al. 1993; Zefirov et al. 1993; Parshikov et al. 1994b; Kaiser et al. 1996; Fetzner 1998; Petersen, Kiener, 1999; Willumsen et al. 2005; Rajini et al. 2011; Parshikov, Sutherland, 2012b].

Различия в молекулярной структуре и активности хинолонов *in vitro* являются основой для их классификации [Ball, 2000; King et al., 2000; Schellhorn, 1998; Oliphant, Green, 2002; Parshikov, Sutherland, 2012b]. Вовлечение микробных технологий в модификацию хинолонов обеспечит химиков и фармакологов уникальными производными, которые могут обладать новыми терапевтическими свойствами для лечения многих бактериальных заболеваний и даже паразитарных заболеваний, таких как малярия. Большинство процессов биотрансформации, которые были исследованы для

хинолонов, осущесвляются грибами [Wetzstein et al., 2010], но некоторые из них были изучены с использованием бактерий [Kieslich et al., 1973; Chen et al., 1997; Adjei et al., 2006; Parshikov, Sutherland, 2012b].

Насыщенные азотсодержащие гетероциклы могут обладать лекарственными свойствами, а так же служить фрагментами молекул многих лекарств. Например, митомицин С показал антибиотическую и противоопухолевую активность, которая была связана с азиридиновым кольцом, а производные азиридина используются в синтезе противомалярийных препаратов [D'hooghe et al. 2011; Ghorai et al. 2007; Fattorusso, Taglialatela-Scafati, 2009; Wright et al. 2002; Pacorel et al. 2010; Seebacher, Weis, 2011; Richardson, Wyso, 1960; Faber 2004; Baker 1987; Duran et al. 2000; Parshikov et al. 2014].

Практический интерес для получения новых хемиотерапевтических средств [Gatti, Adami, 1999; Deretic et al. 1996; Wang et al. 2007), and other antibacterial, anticancer, and antimalarial compounds (Kumar et al. 2008; Prachayasittikul et al. 2009; Ge et al. 2010; Duran et al. 2000; Ahmad et al. 2001; Petersen, Kiener, 1999; Rui et al. 2005; Hüttel, Hoffmeister, 2010; Faber 2011; Rajini et al. 2011; Takayama et al. 2010; Saliba and Kirk 1998; Kaur et al. 2010; Rocco 2003; Achan et al. 2011; Baird 2011; Vale et al. 2009; Peters 1999; Vale et al. 2009; Brocks,

Mehvar, 2003] представляет разработка микробных технологий на основе использования продуктивных штаммов микроорганимов обладающих уникальными ферментными системами, позволяющими проводить различные модификации лекарств [Petersen, Kiener 1999; Banasik et al. 1992; Waring et al. 1975; Refaie et al. 2005; Gomtsyan et al. 2005; Taggart et al. 1948; Guetzoyana et al. 2009; Araújo et al. 2009; Jones et al. 2009; Kalkanidis et al. 2002; Boibessot et al. 2002; Boibessot et al. 2002; Agarwal et al. 2005; Kontnik, Clardy, 2008; Kaur et al. 2009; Resnick et al. 1993; Zefirov et al. 1993; Parshikov et al. 1994b; Kaiser et al. 1996; Fetzner 1998; Petersen, Kiener, 1999; Walsh et al. 2007; Willumsen et al. 2005; Rajini et al. 2011].

В этой монографии представлены данные из литературы по трансформации азотсодержащих гетероциклических соединений.

Глава 1. Микробиологическая трансформация хинолонов

Хинолоны являются объектами изучения многих лабораторий и применяются в клинической медицине против грамположительных и грамотрицательных бактерий [Owens, Ambrose, 2000]. Вместе с тем, к настоящему времени известно, что 4-хинолоны проявляют противоопухолевую, антивирусную (в отношении гепатита В, С, ВИЧ и вирусов герпеса), антиаллергическую, противотуберкулезную, иммуномодулирующую, противогипоксийную, антидиабетическую активности [Boteva, Krasnykh, 2009].

Выяснено, что действие хинолонов распространяется на разные виды малярийного плазмодия [Mahmoudi et al., 2003]. Различия в молекулярной структуре и активности хинолонов *in vitro* составляют основу их классификации [Ball, 2000; King et al., 2000; Schelhorn, 1998; Oliphant, Green, 2002].

Антимикробная активность первого поколения хинолонов (например, налидиксовой кислоты [Lescher et al., 1962], оксолиновой кислоты [Pianotti et al., 1968], циноксацина [Giamarellou, Jackson, 1975], пиромидиновой кислоты [Shimizu et al., 1975], пипемидиновой кислоты [Sun et al., 2010] и флумекина) была высокой в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, но не очень высокой в отношении аэробных грамположительных бактерий и анаэробных бактерий. В 1980 году появилось второе

поколения хинолонов [Appelbaum, Hunter, 2000], когда был синтезирован норфлоксацин [Wise, 1984] путем введения атома фтора в положение 6 молекулы 4-хинолона и диаминопиперазина в положение 7 [Brighty, Gootz, 2000].

Эти модификации позволили хинолонам обрести антимикробную активность в отношении аэробных грамположительных бактерий, а также повысить их активность в отношении грамотрицательных бактерий. Хинолоны второго поколения включают в себя такие антибиотики, как ципрофлоксацин [Green, Tillotson, 1997], офлоксацин [Crumplin, Odell, 1987], эноксацин [Mukherjee et al., 2005], флероксацин [Balfour et al., 1995], ломефлоксацин [Sultana et al., 2005], пефлоксацин [Jones, 1989] и руфлоксацин [Andersson, MacGowan, 2003; Andriole, 2000].

Разработаные впоследствии хинолоны третьего поколения такие, как грепафлоксацин, гатифлоксацин, спарфлоксацин, энрофлоксацин, данофлоксацин и прадофлоксацин были эффективны в отношении грамположительных бактерий, в частности, пневмококков и обладали высокой активностью в отношении анаэробных бактерий [Andriole, 2000].

Четвертое поколение хинолонов (например, тровафлоксацин, клинафлоксацин, ситафлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин) обладают высокой

активностью в отношении анаэробов и пневмококков [Andriole, 2000; Andersson, MacGowan, 2003].

Привлечение микробных технологий в сферу модификации хинолонов позволит получить производные, обладающие новыми терапевтическими свойствами для лечения многих болезней, в том числе и малярии [Паршиков и др. 2011а,б; Паршиков, Хасаева, 2016; Mahmoudi et al., 2003; Parshikov et al., 2015]

1.1. Трансформация хинолонов первого поколения

Известно, что налидиксовая кислота обладает антималярийными свойствами [Divo et al., 1988; Mahmoudi et al., 2003]. Была изучена трансформация налидиксовой кислоты (**I**) растущей культурой гриба *Penicillium adametzi* 737. Через 24 часа наблюдалось образование гидроксиметилпроизводного (**II**) с выходом достигающим 60%, а его дальнейшее окисление приводило к образованию 3,7-дикарбоновой кислоты (**III**) [Hamilton et al., 1969]:

I **II** **III**

Представляет интерес микробная трансформация аналогов налидиксовой кислоты. В растущей культуре гриба *P. adametzi* ATCC 10407 наблюдалось преимущественное

окисление метильной группы 3-карбокси-7-метил-1-этилхинолона-4 (**IV**) до гидроксиметильной (**V**), тогда как ароматические атомы углерода не затрагивались [Kieslich et al., 1973]:

IV **V**

Аналогичная картина наблюдается при окислении различными микроорганизмами более сложного хинолона (**VI**), содержащего гидрированный цикл - 1-этил-4-оксо-1,4,6,7,8,9-гексагидробензо-[γ]-хинолин-3-карбоновой кислоты [Kieslich et al., 1973]:

VI **VII**

VIII **IX**

Гриб *B. bassiana* ATCC 7159 вводил гидроксильную группу в положение 6 соединения **(VI)** с образованием

продукта трансформации (**VII**); гриб *P. adametzi* - в положения 7 и 8 с образованием продуктов трансформации (**VIII** и **IX**); клетки культуры *Streptomyces achromogenes* в положение 6, 7 и 8 с образованием продуктов трансформации (**VII, VIII** и **IX**) [Kieslich et al., 1973].

Известно, что аналоги акроницина (акридоны) обладают антималярийной активностью [Fujioka et al., 1989; Fujioka et al., 1990; Basco et al., 1994; Hari et al., 2010]. При окислении акроницина (**X**) растущими культурами грибов рода *Cunninghamella* наблюдалось гидроксилирование бензольного кольца [Betts et al., 1974]. При этом наиболее активный штамм *C. echinulata* NRRL 3665 в течение 70 часов превращал исходное вещество в 9-гидроксиакроницин (**XI**) с выходом 30% [Betts et al., 1974]:

X **XI**

При трансформации флумекина (**XII**) растущей культурой гриба *C. elegans* в течение 7 суток наблюдалось образование диастереомеров 7-гидроксифлумекина (**XIII**, выход 23%) и (**XIV**, выход 43%), а также 7-оксофлумекина (**XV**, выход 11%) [Williams et al., 2007]:

XII XIII

XIV XV

1.2. Трансформация хинолонов второго поколения

Известно, что появление норфлоксацина, положило начало новому (второму) поколению хинолонов [Brighty, Gootz, 2000]. Лабораторные испытания показали, что норфлоксацин обладает антималярийной активностью [Mahmoudi et al., 2003; Sarma, 1989].

Некоторыми исследователями были описаны микробные превращения норфлоксацина (**XVI)** и ципрофлоксацина (**XVII**); например, при их трансформации растущей культурой *Escherichia coli* наблюдалось образование *N*-ацетилнорфлоксацина (**XVIII**) и *N*-ацетилципрофлоксацина (**XIX**) [Parshikov et al., 1999; Parshikov, Sutherland, 2015; Jung et al., 2009]:

XVI, $R=C_2H_5$
XVII, $R=C_3H_5$

XVIII, $R=C_2H_5$
XIX, $R=C_3H_5$

При трансформации норфлоксацина (**XVI)** растущей культурой *Microbacterium* sp. 4N2-2 в течение 14 суток было обнаружено четыре метаболита: *N*-ацетилнорфлоксацин (**XVIII**), продукт элиминирования этилена из *N*-ацетилнорфлоксацина (**XX)**, а также два гидроксипроизводных - 6-гидроксинорфлоксацин (**XXI)** и 8-гидроксинорфлоксацин (**XXII)** [Kim et al., 2011]:

XX

XXI

XXII

Ципрофлоксацин (**XVII**) известен своими антималярийными свойствами [Watt et al., 1991], поэтому внимание исследователей привлекают новые способы получения производных этого лекарства.

Трансформация ципрофлоксацина (**XVII)** в течение 90 часов грибом *Gloeophyllum striatum* показала образование 11 метаболитов. Основными продуктами процесса являлись моногидроксилированные производные: 3-гидроксиципрофлоксацин (**XXIII**), 6- и 8-гидроксипроизводные (аналогичные гидроксипроизводным **XXI** и **XXII** норфлоксацина); дигидроксилированные производные: **XXIV** и **XXV**; продукт элиминирования этилена из пиперазинового кольца (**XXVI**) и продукт деградации пиперазинового кольца - 7-аминоципрофлоксацин (**XXVII**) [Wetzstein et al., 1999]:

XXIII **XXIV**

XXV **XXVI**

XXVII

Трансформация норфлоксацина (**XVI)** [Adjei et al., 2006] и ципрофлоксацина (**XVII**) [Adjei et al., 2007] растущей культурой *Mycobacterium glivum* приводила к образованию ацетилированных продуктов **XVIII** и **XIX**, а также *N*-нитрозонорфлоксацина (**XXVIII)** и *N*-нитрозоципрофлоксацина (**XXIX)**:

XXVIII, R=C_2H_5
XXIX, R=C_3H_5

1.3. Трансформация хинолонов третьего поколения

Хинолоны третьего поколения такие, как энрофлоксацин [Sellyei et al., 2009], сарафлоксацин [Edens et al., 1997; Amjad et al., 2006; Abd El-Ghany et al., 2011], данофлоксацин [Sappal et al., 2009], прадофлоксацин [Wetzstein et al., 2005], также представляют интерес с точки зрения их модификации путем введения дополнительных функциональных групп с помощью микробиологического синтеза.

При трансформации энрофлоксацина (**XXX)** в течение 7 дней грибом *G. striatum* было выделены 11 метаболитов. Наибольший интерес для дальнейшего оганического синтеза

представляли гидроксипроизводные (**XXXI-XXXV**) [Wetzstein et al., 1997]:

XXX **XXXI**

XXXII **XXXIII**

XXXIV **XXXV**

Два других полученных метаболита являются типичными для процессов микробного окисления фторхинолонов: продукт элиминирования этилена из энрофлоксацина (**XXXVI**) и 7-аминоципрофлоксацин производное (**XXVII**) [Wetzstein et al., 1997].

В более поздних работах помимо большого количества метаболитов была описана *N*-окись энрофлоксацина (**XXXVII**) – еще один типичный метаболит, полученный при окислении энрофлоксацина грибом *G. striatum* [Wetzstein et al., 1997; Wetzstein et al., 2006; Karl et al., 2006]:

XXXVI **XXXVII**

В результате трансформации энрофлоксацина грибом *Mucor ramannianus* ATCC MYA-883 [Parshikov, Sutherland, 2015; Parshikov et al., 2000b,d] в течение 21 дня были выделены три продукта: продукт элиминирования этилена из энрофлоксацина (**XXXVI**, выход 3,5%), *N*-окись энрофлоксацина (**XXXVII**, выход 62,0%) и *N*-ацетилципрофлоксацин (**XIX**, выход 8,0%) [Parshikov et al., 2000b,d].

Сарафлоксацин (**XXXVIII**) используется как антибактериальный агент на птицефермах [Jones et al., 1998; Abd El-Ghany et al., 2011] и в разведении водных биоресурсов (аквакультура) [Martinsen and Horsberg, 1995]. Была изучена трансформация сарафлоксацина в растущей культуре гриба *M. ramannianus* ATCC MYA-883. В течение 18 дней

наблюдалось образование двух метаболитов: продукт элиминирования этилена из сарафлоксацина (**XXXIX**, выход 26,0%) и *N*-ацетилсарафлоксацин (**XL**, выход 15,0%) [Parshikov et al., 2000c; Parshikov et al., 2001b]:

XXXVIII

XXXIX

XL

При трансформации данофлоксацина **(XLI)** культурами *Mycobacterium smegmatis* UI AM-563 и *Pseudomonas fluorescens* UI AM-670 было выделено два метаболита - *N*-деметилданофлоксацин (**XLII)** и 7-аминоданофлоксацин производное (**XLIII)** [Chen et al., 1997]:

XLI **XLII**

XLIII

Была изучена трансформация прадофлоксацина (**XLIV)** растущей культурой гриба *G. striatum* DSM 9592 [Wetzstein et al., 2012]:

XLIV

В результате было выделено шесть основных метаболитов: 3-гидрокси-8-циано-прадофлоксацин (**XLV**, выход 3,0%), 6-гидрокси-8-циано-прадофлоксацин (**XLVI**, выход 9.0%), 5,6-дигидрокси-8-циано-прадофлоксацин (**XLVII**, выход 3,0%), 8-гидрокси-прадофлоксацин (**XLVIII**, выход 1,0%), аминопроизводное (**XLIX**, выход 1,0%) и 6-

[(E/Z)-1-циано-2-гидроксиэтенил]-1-циклопропил-4-оксо-1,4-дигидро-3-пиридинкарбоновая кислота (**L**, выход 1,0%) [Wetzstein et al., 2012]:

XLV **XLVI**

XLVII **XLVIII**

XLIX **L**

1.4. Трансформация хинолонов четвертого поколения

В литературе не так много сведений о микробных превращениях хинолонов четвертого поколения.

В процессе микробного окисления моксифлоксацина (**LI)** в течение 3 суток грибом *G. striatum* DSM 9592 было выделено несколько метаболитов, среди них – 3-гидроксипроизводное **(LII),** 6-гидроксимоксифлоксацин (**LIII)**, а также деметилированное производное (**LIV)** [Wetzstein et al., 1997b]:

LI LII

LIII LIV

Глава 2. Микробиологическая трансформация насыщенных азотистых гетероциклов

Насыщенные азотсодержащие гетероциклические соединения могут обладать лекарственными свойствами, а так же служить фрагментами молекул многих лекарств. Например, выделенные из асцидии *Clavelina lepadiformis* алкалоиды – лепадины D, E и F, содержащие пиперидин в качестве основного фрагмента молекулы обладают антималярийной активностью [Fattorusso, Taglialatela-Scafati, 2009; Wright et al., 2002]. Производные азиридина используются в синтезе антималярийных лекарств [Hooghea et al., 2011]. Пирролидины и пиперидины используются как заместители в синтезе полусинтетических антималярийных лекарств на основе артемизинина [Pacorel et al., 2010].

В связи с этим возрастает целесообразность новых разработок в области микробного синтеза производных насыщенных азотистых гетероциклов для органического синтеза, биотехнологических и фармакологических производств, чтобы удовлетворить, например, потребность в оптически активных интермедиатах [Faber, 2004; Baker, 1987; Duran et al., 2000].

2.1. Трансформация азиридина и его производных

Азиридиновые фрагменты представляют собой трехчленные, азотсодержащие циклические структуры, найденные в самых разнообразных натуральных продуктах, обладающих антибиотической активностью и противоопухолевыми свойствами [Thibodeaux et al. 2012]. Азиридины стали объектами исследования для химиков-синтетиков в качестве полезных синтонов в органическом синтезе лекарств [Chawla et al. 2013]. Было показано, что соединения, содержащие в составе молекулы структуру 5-(азиридин-1-ил)-2,4-динитробензила ингибируют рост *Trypanosoma brucei* и *Trypanosoma cruzi* [Bot et al. 2010]. Представляют значительный интерес микробные трансформации соединений азиридина, которые проходят с высокой регио- и стереоселективностью [Chawla et al. 2013].

Рацемические карбонитрилы содержащие азиридин, (**LV**, Ar – арил) были разделены на соответствующие

энантиомеры карбоновых кислот (**LVI**) и (**LVa**) штаммом *Rhodococcus erythropolis* AJ270 с выходами 45-50% [Dexian and Meixiang 2010]:

LV **LVI** **LVa**

2.2. Трансформация азетидина и его производных

Среди восстановленных азотсодержащих гетероциклов большой интерес представляет трансформация моноциклических β-лактамов, так как они зачастую обладают интересными фармакологическими свойствами например, существуют β-лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы, пенемы). Кроме того, 3-азидо-, 3-амино- и 3-(1,2,3-триазол-1-ил)-β-лактамы были синтезированы и исследованы, как средства против *P. falciparum* [Singh et al., 2011]. Также недавно была синтезирована бифункциональная гибридная структура в качестве потенциального антималярийного средства на основе 7-хлорхинолина и β-лактама [Singh et al., 2012].

При трансформации моноциклического β-лактама (**LVII**) растущей культурой гриба *B. bassiana* АТСС 7159 выход гидроксипроизводного (**LVIII**) составлял 10%; образование второго продукта (**LIX**) с выходом 20%

происходило при отщеплении бензильного радикала [Archelas et al., 1988]:

LVII **LVIII** **LIX**

Восстановление α-кето-β-лактама (**LX**) растущими клетками дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* приводило в течение пяти суток к образованию *цис*-гидроксипроизводного (**LXI**, выход 62%) и *транс*-гидроксипроизводного (**LXII**, выход 38%) [Mihovilovic et al., 2005]:

LX **LXI** **LXII**

Превращение азетидин-2-карбоновой кислоты (**LXIII**) гидролазой *Pseudomonas* sp. A2C сопровождалось образованием 2-гидрокси-4-аминомасляной кислоты (**LXIV**) [Gross et al., 2008]:

LXIII **LXIV**

Гидроксилирование *N*-замешенных азетидинов (**LXV**, R= $CO_2C_6H_5$; CO_2*t*-Bu) клетками бактерии *Sphingomonas sp.* HXN-200 приводило к образованию гидроксипроизводных (**LXVI**, R= $CO_2C_6H_5$; CO_2*t*-Bu) в положении 3 гетероциклического кольца с выходами 91−98% [Chang et al., 2002]:

Позднее было показано, что *R. erythropolis* AJ270 осуществляет разделение рацемических смесей карбонитрилов (**LXVII**, R= C_6H_5; 4-Me- C_6H_4; 4-MeO-C_6H_4; 4-Br-C_6H_4; 3-Br-C_6H_4; 2-Br-C_6H_4) в фосфатном буфере с образованием изомеров **LXVIII** и **LXIX** выходом до 46% [Leng et al. 2009]:

2.3. Трансформация пирролидина и его производных

Пирролидиновый фрагмент является частью молекулы антибиотика - клиндамицина, у которого обнаружены противомалярийные свойства [Lell, Kremsner, 2002]. Кроме

того, производные пирролидина обладают способностью ингибировать рост хлорохин-устойчивых штаммов *P. falciparum* [Mendoza et al., 2011]. Поэтому, с фармакологической точки зрения интересны соединения, имеющие пять или более атомов в гетероциклическом кольце с общей формулой (**LXX**) [Archelas et al., 1986]:

HO, $(CH_2)_n$, O, N, R, n=1,2,3

LXX

OH, NH_2, HO, O

LXXI

Они могут также рассматриваться как аналоги γ-амино-β-гидроксимасляной кислоты (**LXXI**), имеющей важное медицинское значение [Archelas et al., 1986].

Была изучена возможность гидроксилирования *N*-замещенных пирролидинов и их аналогов растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159 . В результате трансформации 1-бензилпирролидона-2 (**LXXII**) наблюдалось образование оптически активного 1-бензил-5-гидроксипирролидона-2 (**LXXIII**, выход 12 %) и бензальдегида (**LXXIV**, выход 2 %) [Srairi, Maurey, 1987]:

O, N, C_6H_5

LXXII

HO, O, N, C_6H_5

LXXIII

H, C, O

LXXIV

При трансформации 1-бензоилпирролидона-2 (**LXXV**) в инкубационной смеси был обнаружен оптически активный 1-бензоил-4-гидроксипирролидон-2 (**LXXVI**, выход 21 %) в смеси с бензамидом (**LXXVII**) [Srairi, Maurey, 1987]:

C_6H_5 O N O HO NH_2 C

LXXV **LXXVI** **LXXVII**

В процессе трансформации 1-бензоилпирролидина (**LXXVIII**) происходило гидроксилирование углеродного атома в положении 2 с раскрытием цикла и образованием *N*-(4-гидроксибутил)бензамида (**LXXIX**, выход 8%) [Archelas et al., 1986]:

HO N HN C_6H_5 O

LXXVIII **LXXIX**

В процессе трансформации 1-бензоилпирролидина (**LXXVIII**) или 1-бензоилпирролидона-2 (**LXXV**) в растущей культуре гриба *Cunninghamella verticillata* ВКПМ F-430, были получены оптически активный (-)-1-бензоил-3-гидроксипирролидин (**LXXX**, выход 38%) или бензамид (**LXXVII**), соответственно [Parshikov et al. 1992; Parshikov et al. 2010a,b]:

OH

N

C_6H_5 O

LXXX

Образование 3-гидроксипроизводных пирролидина с выходом 66.4-93.5% также наблюдалось при трансформации *N*-замещенных пирролидинов клетками бактерии *Sphingomonas sp*. HXN-200; заместителями на атоме азота, могли быть: $CH_2C_6H_5$, COC_6H_5, $CO_2CH_2C_6H_5$, $CO_2C_6H_5$, или CO_2*t*-Bu [Li et al. 2001].

При гидроксилировании 1-фенацилпирролидона-2 (**LXXXI**) грибом *B. bassiana* ATCC 7159 процесс протекал через стадию образования промежуточного соединения - 1-фенацил-5-гидроксипирролидона-2 (**LXXXII**), а конечный продукт - 1-фенацилпирролидиндион (**LXXXIII**) образовывался с выходом 23 % [Srairi, Maurey, 1987]:

O HO O O O

N N N

C_6H_5 C_6H_5 C_6H_5

O O O

LXXXI **LXXXII** **LXXXIII**

Дальнейшее изучение превращений замещенных пирролидонов показало, что растущая культура *B. bassiana* ATCC 7159 гидроксилировала 5-метил-1-бензоилпирролидон-2 (**LXXXIV**), как в положение 3 (**LXXXV**, выход 11%), так и в

положение 4 гетерокольца (**LXXXVI**, выход 12%), процесс сопровождался образованием бензамида (**LXXVII**) [Srairi, Maurey, 1987]:

LXXXIV **LXXXV** **LXXXVI**

Разделение рацемических смесей *trans*-пирролидин-2,5-дикарбоксамидов (**LXXXVII**, R= Bn; аллил; H), с использованием амидазы из *R. erythropolis* AJ270, приводило к образованию (2*S*,5*S*)-пирролидин-2,5-дикарбоксамидов (**LXXXVIII**) и (2*R*,5*R*)-5-карбамоилпирролидин-2-карбоновым кислотам (**LXXXIX**) с высоким выходом (до 52%) с отличной энантиоселективностью [Chen et al. 2012]:

LXXXVII **LXXXVIII** **LXXXIX**

2.4. Трансформация пиперидина и его производных

Замещенные пиперидины являются базовыми структурами природных и синтетических соединений с

большим спектром биологической активности [Sun et al., 2000]. В течение последних 20 лет тысячи производных пиперидина были упомянуты в литературе по результатам доклинических и клинических исследований [Weintraub et al., 2003]. Некоторые производные пиперидина, например, фебрифугин являются противомалярийными лекарствами [Taniguchi, Ogasawara, 2000].

В последние десятилетия получила свое развитие и микробная химия пиперидинов. В результате использования в качестве субстрата для трансформации 1-бензоилпиперидина (**XC**) различными группами исследователей при разных условиях эксперимента был выделен 1-бензоил-4-гидроксипиперидин (**XCI**) с выходом 18 % после трансформации с *B. bassiana* ATCC 7159 [Johnson et al., 1968a]; 7 % после трансформации с *B. bassiana* ATCC 7159 [Archelas et al., 1986]; 80% после трансформации с *Aspergillus niger* VKM F-1119 [Терентьев и др. 1989; Паршиков и др. 1990а,б; Гришина и др. 1997; Parshikov et al. 1992] и 91−98% после трансформации с *Sphingomonas sp*. HXN-200 [Chang et al. 2002]:

XC **XCI**

После трансформации 1-бензоилпиперидина (**XC**) растущей культурой *B. bassiana* ВКМ F-3111Д and *Penicillium simplicissimum* КМ-16 был выделен 1-бензоил-4-гидроксипиперидин (**XCI**) с выходами 60% и 3%, соответственно, а также оптически активный (+)-3-гидрокси-1- бензоилпиперидина (**XCII**) с выходами 1% и 3%, соответственно (Parshikov et al. 1992).

Кроме того, среди продуктов трансформации 1-бензоилпиперидина (**XC**) грибом *P. simplicissimum* КМ-16 был обнаружен 2-гидрокси-1-бензоилпиперидин (**XCIII**) с выходом 12% (Parshikov et al. 1992):

OH; N; C_6H_5; O — OH; N; C_6H_5; O ⇌ CHO; NH; C_6H_5; O

XCII **XCIII**

Трансформация 1-(4-ацетилфенил)-пиперидина (**XCIV**) грибом *B. bassiana* ATCC 7159 сопровождалась образованием 4-гидрокси-1-(4-ацетилфенил)-пиперидина (**XCV**) с выходом 20% [Johnson et al., 1992]:

N; $C_6H_4COCH_3$ — OH; N; $C_6H_4COCH_3$

XCIV **XCV**

Позднее, этот результат был подтвержден другими авторами [Osorio-Lozada et al., 2008].

При введении метильного заместителя в гетероциклическое кольцо процесс трансформации шел по-другому. В случае трансформации 1-бензоил-4-метилпиперидина (**XCVI**) растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159 наряду с 4-гидроксипроизводным (**XCVII**, выход 13%) был получен 1-бензоил-4-гидроксиметилпиперидин (**XCVIII**, выход 23%) [Johnson et al., 1969]:

XCVI **XCVII** **XCVIII**

В тоже время, изомерный 1-бензоил-3-метилпиперидин (**XCIX**) гидроксилировался как в положение 4 (**C**, выход 6%), так и в положение 3 гетерокольца (**CI**, выход 7%) [Johnson et al., 1969]:

XCIX **C** **CI**

Для структуры с двумя метильными заместителями в гетерокольце - 1-бензоил-2,5-диметилпиперидина (**CII**)

грибом *B. bassiana* ATCC 7159 происходило гидроксилирование в положение 3 гетерокольца (**CIII**, выход 49%) [Johnson et al., 1969]:

CII **CIII**

Введение в гетерокольцо кетогруппы частично меняло направление процесса гидроксиллирования. При росте *B. bassiana* ATCC 7159 в присутствии 1-бензилпиперидона (**CIV**) в инкубационной смеси наряду с 1-бензил-4-гидроксипиперидоном-2 (**CV**, выход 10 %) был обнаружен нестабильный 1-бензил-6-гидроксипиперидон-2 (**CVI**, выход 5%), который затем спонтанно превращался в продукт его дегидратации (1-бензил-2-оксо-1,2,3,4,-тетрагидропиридин) (**CVII**) [Archelas et al., 1986]:

CIV **CV** **CVI** **CVII**

При гидроксилировании 1-бензоилпиперидона-2 (**CVIII**) в растущей культуре *B. bassiana* ATCC 7159 из инкубационной смеси наряду с бензамидом (**LXXVII**) был выделен оптически активный 1-бензоил-4-

гидроксипиперидон-2 (**CIX**) с выходом 27 % [Archelas et al., 1986]:

C_6H_5 **CVIII** **CIX**

В процессе трансформации 1-бензил-3-метил-Δ^3-пиперидина (**CX**) растущими клетками гриба *C. verticillata* ВКПМ F-430, наблюдались образование трех продуктов в соотношении: **CXI**: **CXII**: **CXIII** = 1:2:16 (Terent'ev et al. 1997):

CX **CXI**

CXII **CXIII**

Другие аналоги 1-бензил-3-метил-Δ^3-пиперидина (**CX**): 1,2,5,6-тетрагидропиридины (**CXIV a** = R^1=Bn; R^2=H; **b** = R^1=Bn, R^2=H; **c** = R^1=Pr, R^2=Me), также подвергались частичным изменениям растущей культурой гриба *C. verticillata* ВКПМ F-430 с образованием изомеров **CXV a**

(выход 97,6%), **CXV b** (выход 100%), **CXV c** (выход 19,0%), и **CXVI c** (выход 59,0%) [Terent'ev et al. 2003]:

CXIV a, b, c **CXV a, b, c** **CXVI c**

Кроме того, наблюдалась трансформация 2-ацетоксиметил-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина (**CXVII**) в 4-гидрокси производное (**CXVIII**) растущей культурой *C. verticillata* ВКПМ F-430, с небольшим выходом (Модянова и др. 1999; Modyanova et al. 1999; Modyanova et al. 2010):

CXVII **CXVIII**

При трансформации 1-(4-толилсульфонил)-4-метиленпиперидина (**CXIX**) грибом *B. bassiana* ATCC 7159 процесс трансформации шел региоселективно с образованием рацемического 4-гидрокси-4-гидроксиметил-1-(4-толилсульфонил)пиперидина (**CXX**, выход 20%) [Johnson et al., 1992]:

CXIX CXX

2.5. Трансформация азепана и его производных

Азепаны могут быть использованы для лечения малярии. Была синтезирована серия производных 3-азабицикло-[3,2,2]-нонана, которые были эффективны для лечения и профилактики малярии и трипаносомозов [Seebacher, Weis, 2011]. За последние 50 лет трансформация производных азепана (гексаметиленимина) изучалась коллективами нескольких лабораторий.

При трансформации 1-бензоилгексаметиленимина (**CXXI**) растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159 происходило образование двух оптически активных 3- и 4-гидроксипроизводных (**CXXII**, выход 3% и **CXXIII**, выход 11%), а также кетона (**CXXIV**, выход 10%) с карбонильной группой в положении 3 гетерокольца [Archelas et al., 1986]:

CXXI CXXII CXXIII CXXIV CXXV

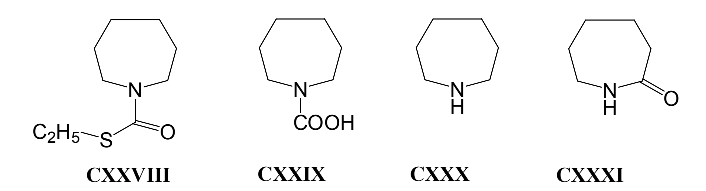
По данным других авторов гриб *B. bassiana* ATCC 7159 окислял 1-бензоилгексаметиленимин (**CXXI**) в смесь 3- и 4-оксо-1-бензоилгексаметилениминов (**CXXIV** и **CXXV**), 4-гидроксипроизводное (**CXXIII**) также присутствовало в смеси продуктов трансформации [Johnson et al., 1968a].

Трансформация 1-(4-толилсульфонил)-гексаметиленимина (**CXXVI**) сопровождалась образованием одного 4-оксопроизводного (**CXXVII**) [Johnson et al., 1968a]:

N
SO_2
$C_6H_4CH_3$
CXXVI

O
N
SO_2
$C_6H_4CH_3$
CXXVII

Была исследована способность бактерии *Gulosibacter molinativorax* ON4 к окислению molinата (**CXXVIII**), которая проходила в несколько стадий: азепан-1-карбоновая кислота (**CXXIX**), гексаметиленимин (**CXXX**), капролактам (**CXXXI**); в дальнейшем процесс сопровождался раскрытием гетерокольца [Barreiros et al., 2008]:



CXXVIII **CXXIX** **CXXX** **CXXXI**

При трансформации 4-метил-1-бензоилгексаметиленимина (**CXXXII**) растущей культурой *B.*

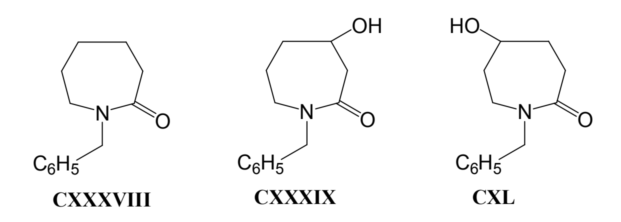
bassiana ATCC 7159 в инкубационной смеси наряду с оксопроизводным (**CXXXIII**, выход 11 %) был обнаружен второй продукт окисления с гидроксиметильной группой (**CXXXIV**, выход 29 %) [Johnson et al., 1968a]:

CXXXII **CXXXIII** **CXXXIV**

Усложнение молекулярной структуры гексаметиленимина приводит к похожим результатам. Например, при трансформации 3-бензоил-3-азабицикло[3,2,2]-нонана (**CXXXV**) культурой *B. bassiana* ATCC 7159, в инкубационной смеси были обнаружены гидрокси- и оксопроизводные (**CXXXVI**, выход 50% и **CXXXVII**, выход 22%) [Johnson et al., 1968b]:

CXXXV **CXXXVI** **CXXXVII**

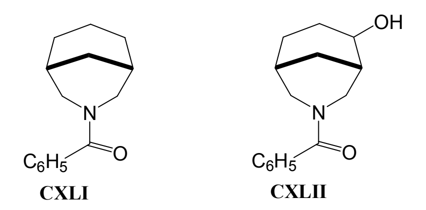
При гидроксилировании 1-бензилкапролактама (**CXXXVIII**) в культуре *B. bassiana* ATCC 7159 образуются два оптически активных изомерных гидроксипроизводных (**CXXXIX** и **CXL**) [Archelas et al., 1986]:



2.6. Трансформация азоцина

Несмотря на то, что азоцины (и их производные) могут являться лекарственными средствами [Fotso et al., 2006; Hocart et al., 2011], их микробиологическая трансформация малоизучена.

В процессе трансформации 3-бензоил-3-азабицикло-[3,2,2]-нонана (**CXLI**) растущей культурой *B. bassiana* ATCC 7159 был обнаружен только один продукт - гидроксипроизводное (**CXLII**, выход 60-70%) [Johnson et al., 1968b]:



Глава 3. Микробиологическая трансформация азааренов

Многие вещества из серии азааренов используются или могут быть использованы для лечения малярии. Например, хинин сыграл историческую роль в борьбе с малярией. До Второй Мировой войны он был единственным антималярийным препаратом и добывался из хинного дерева. В 1941 году японцы вторглись на остров Ява и поставки хинина для большей части мира были приостановлены, поэтому стали использоваться такие лекарства, как мепакрин и хлорохин, синтезированые в начале 30-х годов XX века [Jones et al., 2010; Slater, 1993]. Возникновение хлорохин-резистентных штаммов малярийных паразитов вызывает растущую потребность в новых антималярийных препаратах.

В настоящее время в некоторых лабораториях ведутся исследования по разработке новых аналогов примахина из серии 8-аминохинолинов [Vale et al., 2009], а также по созданию гибридных молекул с «двойной боеголовкой» [Chauhan et al., 2010]. Например, гибридные молекулы артемизинина и 4-аминохинолина обладают активностью в отношении малярийных паразитов с множественной устойчивостью к лекарственным препаратам, комбинация артемизинин-хинин эффективна против *P. falciparum* [Walsh et al., 2007], а также комбинация на основе гибридной молекулы артемизинин-акридин [Jones et al., 2009].

3.1. Трансформация пиридина и его аналогов

Пиридиновый фрагмент входит в состав многих лекарств [Gatti, Adami, 1999; Deretic et al., 1996; Wang et al., 2007], в том числе и антималярийных и противоопухолевых средств [Prachayasittikul et al., 2009; Kumar et al., 2008; Ge et al., 2010].

В разных лабораториях были исследованы процессы микробиологической трансформации пиридина (**CXLIII**) и его производных бактериями выделенными из почвы [Kost, Modyanova, 1979; Shukla, 1984; Fetzner, 1998]. Растущая культура *Rhodococcus opacus* ВКМ Ac-1333D гидроксилировала пиридин (**CXLIII**) до 2-гидроксипиридина (**CXLIV**) и 2,6- дигидроксипиридина (**CXLV**); в тоже время *Arthrobacter crystallopoietes* ВКМ Ac-1334D гидроксилировала пиридин до 3-гидроксипиридина (**CXLVI**) и 2,3-дигидроксипиридина (**CXLVII**) [Zefirov et al., 1993; 1994]:

CXLIII **CXLIV** **CXLV**

CXVI **CXLVII**

Культура *Agrobacterium* sp. превращала 4-гидроксипиридин (**CXLVIII**) в 3,4-дигидроксипиридин (**CXLIX**) [Watson et al., 1974]:

OH OH OH N N N COOH
CXLVIII **CXLIX** **CL**

Бактерия *Pseudomonas putida* ATCC 33015 превращала пиридин (**CXLIII**) в пиридин-2 карбоновую кислоту (**CL**) [Kiener, 1992].

Гриб *Beauveria bassiana* ATCC 7159 окислял α-, β-, и γ-пиколины [2-метил- (**CLI**), 3-метил - (**CLII**), и 4-метилпиридин (**CLIII**)] в соответствующие гидроксиметилпиридины (**CLIV-CLVI**). Трансформация проходила в одну стадию и продукты далее не метаболизировались [Modyanova et al., 1990; Zefirov et al., 1993]:

CH_3 CH_3 N CH_3 N N
CLI **CLII** **CLIII**

CH_2OH CH_2OH N CH_2OH N N
CLIV **CLV** **CLVI**

Метильная группа 3-метилпиридина (**CLII**) была окислена до карбоксильной группы (**CLVII**) бактерией *Pseudomonas putida* [Kiener 1992]. Культура *Pseudonocardia* sp. M43 гидроксилировала 4-метилпиридин (**CLIII**) и 4-этилпиридин (**CLVIII**) до 2-гидрокси-4-метилпиридина (**CLIX**) и 2-гидрокси-4-этилпиридина (**CLX**), соответственно [Lee et al., 2006]:

COOH CH_2CH_3 CH_3 CH_2CH_3
N N N OH N OH
CLVII **CLVIII** **CLIX** **CLX**

Наблюдалось также раскрытие гетероциклического кольца у α-пиколина (**CLI**) бактериями *Arthrobacter* sp., *Pseudomonas* sp., *Nocardia* sp. и *Bacillus cereus* [O'Loughlin et al., 1999; Padoley et al., 2009; Reddy et al., 2009] Бактерия *Gordonia nitida* осуществляла раскрытие гетероциклического кольца у β-пиколина (**CLII**) [Lee et al., 2001].

Микроорганизмы трансформировали не только моно-, но и диалкилпиридины. Например, гриб *B. bassiana* ATCC 7159 в культуре растущих клеток гидроксилировал 2,6-диметилпиридин (**CLXI**) с образованием 2-гидроксиметил-6-метилпиридина (**CLXII**, выход 88 %) и следовых количеств 2,6-дигидроксиметилпиридина (**CLXIII**) [Modyanova et al., 1990]:

CLXI **CLXII**

CLXIII **CLXIV**

Гриб *Exophiala dermatitidis* превращал 2,6-диметилпиридин (**CLXI**) в 6-метилпиридин-2-карбоновую кислоту (**CLXIV**) [Yoshida et al., 2010].

Также была изучена трансформация других изомерных диметилпиридинов грибом *B. bassiana* ATCC 7159. Было выяснено, что гидроксилирование 2,5-диметилпиридина (**CLXV**) приводит к смеси 5-гидроксиметил-2-метилпиридина (**CLXVI**) и 2-гидроксиметил-5-метилпиридина (**CLXVII**) [Modyanova et al., 1990]:

CLXV **CLXVI** **CLXVII**

При окислении 3,4-диметилпиридина (**CLXVIII**) образовывались 2 изомера, но выход 3-гидроксиметил-4-метилпиридина (**CLXIX**) значительно выше, чем 4-гидроксиметил-3-метилпиридина (**CLXX**) [Modyanova et al., 1990]:

CLXVIII **CLXIX** **CLXX**

В ходе процесса трансформации не наблюдалось гидроксилирования ароматического кольца метилпиридинов или окисления по атому азота.

При трансформации 2-метил-5-этилпиридина (**CLXXI**), а также 2-этил- или 4-этилпиридина (**CLXXII**) грибом *B. bassiana* в каждом сдучае наблюдалось образование α-гидроксиэтил производного (**CLXXIII**), β-гидроксиэтил производного (**CLXXIV**) и *N*-оксида (**CLXXV**) [Довгилевич др., 1986; Паршиков др., 1989; Паршиков, Алварес, 1989; Паршиков, 1993; Паршиков др., 1994; Паршиков др., 2011в; Паршиков, Хасаева, 2014; Vorobyeva et al. 1990; Parshikov, Khasaeva, 2015]:

CLXXI **CLXXII** **CLXXIII**

CLXXIV **CLXXV**

Производные пиразина (**CLXXVI**), близкого аналога пиридина обладают противотуберкулезной активностью [Rajini et al., 2011].

Растущая культура *Rhodopseudomonas palustris* превращала пиразин (**CLXXVI**) в пиразиновую кислоту (**CLXXVII**) [Sasikala et al., 1994]. Культура *Pseudomonas putida* ATCC 33015 превращала 2,5-диметилпиперазин (**CLXXVIII**) в 5-метилпиперазин-2 карбоновую кислоту (**CLXXIX**) [Kiener, 1992]:

CLXXVI **CLXXVII** **CLXXVIII** **CLXXIX**

Штамм бактерии *Bacillus megaterium* был использован для превоащения пиррола (**CLXXX**) в пиррол-2-карбоксилат (**CLXXXI**) (Wieser et al. 1998):

CLXXX **CLXXXI**

Кроме того, 2-метильная группа 2,5-диметилпиррола может быть окислена бактерией *P. putida* (Kiener 1992).

3,5-Диметилпиразол (**CLXXXII**) может быть окислен до 5-метилпиразол-3-карбоновой кислоты (**CLXXXIII**) с помощью *P. putida* (Kiener 1992):

CLXXXII **CLXXXIII**

3.2. Трансформация хинолина и его аналогов

Известно, что производные хинолина обладают лекарственными свойствами [Andries et al., 2005; Gomtsyan et al., 2005], в том числе и противомалярийными [Kaur et al., 2010]. У аналогов хинолина - производных хиноксалина [Waring et al., 1991], производных изохинолина [Banasik et al., 1992] и производных хинозалина [Refaie et al., 2005], также описаны фармакологические свойства.

Хинин (Cinchona) использовался в Европе для лечения малярии с 1640 года [Brocks, Mehvar, 2003]. В связи с образованием резистентных форм *Plasmodium* свое развитие получили микробные технологии модификации химической структуры хинина и его аналогов.

Было показано, что *Pseudomonas* spp. и ряд других бактерий способны окислять хинолин (**CLXXXIV**) [Fetzner, 1998].

Moraxella sp., *Nocardia* sp., *Pseudomonas diminuta*, и *Bacillus circulans* окисляли хинолин (**CLXXXIV**) до 2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**CLXXXV**) и 6-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**CLXXXVI**) [Grant, Al-Najjar, 1976; Shukla, 1987; Bott, Lingens, 1991]. Культура *Rhodococcus* sp. Превращала хинолин (**CLXXXIV**) не только в соединения (**CLXXXV**) и (**CLXXXVI**), но и в 5-гидрокси-6-(3-карбокси-3-оксопропенил)-1H-2-пиридон (**CLXXXVII**), а также 2H-пирано-2-он-[3,2*b*]-5H-6-пиридон (**CLXXXVIII**) [Schwarz et al., 1989]:

5 4 6 3 7 2 8 1 N
N H O
HO N H O

CLXXXIV **CLXXXV** **CLXXXVI**

OH HO O O N H O
O O N H O

CLXXXVII **CLXXXVIII**

Превращение хинолина (**CLXXXIV**) бактерией *Comamonas* sp. в течение 30 часов сопровождалось образованием пяти метаболитов - 2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**CLXXXV**), 6-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**CLXXXVI**), 5,6-дигидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**CLXXXIX**), 5-гидрокси-6-(2-

карбоксиэтенил)-2(1H)пиридона (**CXC**) и 8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**CXCI**) [Cui et al., 2004]:

CLXXXIX **CXC** **CXCI**

Описано несколько штаммов *Pseudomonas* spp., которые превращали хинолин (**CLXXXIV**) в 2-оксо-1,2-дигидрохинолин (**CLXXXV**), 8-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидрохинолин (**CXCI**), 8-гидроксикумарин (**CXCII**) и 2,3-дигидроксифенилпропионовую кислоту (**CXCIII**) [Shukla, 1986; Shukla, 1987; Schwarz et al., 1989; Aislabie et al., 1990; Kilbane et al., 2000]:

CXCII **CXCIII**

Культура *P. putida* UV4 превращала хинолин (**CLXXXIV**) в 3-гидроксихинолин (**CXCIV**), 8-гидроксихинолин (**CXCV**), *цис*-5,6-дигидрокси-5,6-дигидрохинолин (**CXCVI**), *цис*-7,8-дигидрокси-7,8-дигидрохинолин (**CXCVII**) и антраниловую кислоту (**CXCVIII**) [Boyd et al., 1987; Boyd et al., 1993]:

CXCIV **CXCV** **CXCVI**

CXCVII **CXCVIII**

P. putida UV4 превращала хинолин (**CLXXXIV**) в оптически чистые диолы: *цис*-5,6-дигидрокси-5,6-дигидрохинолин (**CXCVI**) и *цис*-7,8-дигидрокси-7,8-дигидрохинолин (**CXCVII**) [Boyd et al., 2002]. В тоже время культура *Desulfobacterium indolicum* в анаэробных условиях окисляла хинолин (**CLXXXIV**) до 2-оксо-1,2-дигидрохинолина (**CLXXXV**), а затем до 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**CXCIX**) (Johansen et al., 1997; Licht et al., 1997).Оксидаза, выделенная из *Arthrobacter* sp. окисляла хинолин (**CLXXXIV**) в 4-гидроксихинолин (**CC**) [Stephan et al., 1996]:

CXCIX **CC** **CCI**

Гриб *Cunninghamella elegans* в течение 7 суток окислял хинолин (**CLXXXIV**) до его *N*-окиси (**CCI**, выход 65%) [Sutherland et al., 1994a].

Хинальдин (2-метилхинолин, **CCII**) был окислен до 2-метил-4-хинолона (**CCIII**) с помощью хинальдин-4-оксидазы, полученной из *Arthrobacter* sp. [Stephan et al., 1996]:

CCII **CCIII**

Растущая культура *Pseudomonas* sp. MQP гидроксилировала 6-, 7-, 8-метилхинолины (**CCIV, CCV** and **CCVI**) до гидроксипроизводных неопределенной структуры [Aislabie et al., 1990]:

CCIV **CCV** **CCVI**

Культура бактерий *P. putida* QP2 гидроксилировала 6-метилхинолин (**CCIV**) по второму положению гетероциклического кольца [Rothenburger, Atlas, 1993]. Гриб *C. elegans* превращал 6-метилхинолин (**CCIV**) в 6-гидроксиметилхинолин (**CCVII**), хинолин-6-карбоновую кислоту (**CCVIII**) и 6-метилхинолин -*N*-оксид (**CCIX**) [Mountfield, Hopper, 1998]:

CCVII **CCVIII** **CCIX**

Были исследованы биопревращения хинина (**CCX**), его стереоизомера хинидина (**CCXI**) и их аналогов – цинхонидина (**CCXII** и цинхонина (**CCXIII**) грибами и бактериями [Siebers-Wolff et al., 1993; Shibuya et al., 2003]. Гриб *Xylaria* sp. в течение двух недель метаболизировал хинин (**CCX**), хинидин (**CCXI**), цинхонидин (**CCXII** и цинхонин (**CCXIII**) в соответствующие 1-*N*-оксиды: (**CCXIV**, выход 90%), (**CCXV**, выход 71%) (**CCXVI**, выход 82%) и (**CCXVII**, выход 52%) were formed within two weeks [Shibuya et al., 2003]:

CCX R=OCH_3
CCXII R=H

CCXI R=OCH_3
CCXIII R=H

CCXIV R=OCH_3
CCXVI R=H

CCXV R=OCH_3
CCXVII R=H

Растущая культура *Mycobacterium smegmatis* превращает хинидин (**CCXI**) в соответствующий 1-*N*-оксид (**CCXV**). Гриб *Pellicularia filamentosa* превращает цинхонидин (**CCXII**) цинхонидин 1-*N*-оксид (**CCXVI**) [Siebers-Wolff et al., 1993].

Гриб *Microsporum gypseum* синтезирует два возможных *N*-оксида: хинидин 1-*N*-оксид (**CCXV)** и хинидин 1’-*N*-оксид (**CCXVIII**) из хинидина (**LVI**), в то время, как гриб *Cunninghamella echinulata* вместо этого синтезирует 3-гидроксихинин (**CCXIX**) [Siebers-Wolff et al., 1993]:

CCXVIII **CCXIX**

Попытка восстановления хининона (**CCXX**) дрожжами *Hansenula anomala var. schneggii* в течение 7 суток сопровождалась образованием хинидина (**CCXI**, выход 50 %) [Ray et al., 1983]:

CCXX

Синтетический аналог хинина – примахин (**CCXXI**) был впервые синтезирован в 1946 году в США, и является самым эффективным представителем противомалярийных лекарств 8-аминохинолинового ряда [Vale et al., 2009]. Была изучена трансформация примахина (**CCXXI**) дрожжами *Candida tropicalis* ATCC 20021. В результате трансформации в течение 13 суток было получено два метаболита – *N*-ацетилированное производное примахина (**CCXXII**, выход 3.9 %) и небольшое количество примахина в форме димера (**CCXXIII**, выход 0.4 %) [Clark et al., 1984a]:

CCXXI

CCXXII **CCXXIII**

Бактерия *Streptomyces rimosus* также синтезирует из примахина (**CCXXI**) *N*-ацетилированное производное

(**CCXXII**) и лишенный метиленового мостика димер (**CCXXIV**) [Clark et al., 1984b]:

CCXXIV

Была показана способность различных бактерий окислять изохинолин (**CCXXV**) [Fetzner, 1998]. Бактерия *P. putida* превращала изохинолин (**CCXXV**) в 1-изохинолон (**CCXXVI**), *цис*-5,6- и 7,8-дигидродиолы (**CCXXVII** и **CCXXVIII**), и 4-, 5-, и 8-гидроксиизохинолины (**CCXXIX**, **CCXXX,** и **CCXXXI**) [Boyd et al., 1987; Boyd et al., 1993]. Изохинолин (**CCXXV**) также окислялся в 1-изохинолон (**CCXXVI**) многими другими бактериями [Aislabie et al., 1989; Röger et al., 1990; Sutherland et al., 1998a]. Гриб *C. elegans* в течение 7 суток окислял изохинолин (**CCXXV**) в изохинолин *N*-оксид (**CCXXXII**, выход 3%) [Sutherland et al., 1994a]:

CCXXV **CCXXVI** **CCXXVII** **CCXXVIII**

CCXXIX **CCXXX** **CCXXXI** **CCXXXII**

Растущая культура *P. putida* превращала хиноксалин (**CCXXXIII**) в хиноксалинон-2 (**CCXXXIV**), хиноксалин *цис*-5,6-дигидродиол (**CCXXXV**) и 5-гидроксихиноксалин (**CCXXXVI**) [Boyd et al., 1987; Boyd et al., 1993]:

CCXXXIII **CCXXXIV** **CCXXXV** **CCXXXVI**

Культура стрептомицетов *Streptomyces badius* превращала хиноксалин (**CCXXXIII**) в 3,4-дигидрохиноксалинон-2 (**CCXXXIX**) и хиноксалинон-2 (**CCXXXIV**) [Sutherland et al., 1996], тогда как *S. viridosporus* превращала хиноксалин (**CCXXXIII**) в 1-метилхиноксалинон-2 (**CCXL**, выход 12%) и хиноксалинон-2 (**CCXXXIV**, выход 8%) [Sutherland et al., 1998a]:

CCXXXIX **CCXL**

Растущая культура *P. putida* превращала хиназолин (**CCXLI**) в хиназолинон-4 (**CCXLII**), хиназолин *цис*-5,6-дигидродиол (**CCXLIII**) и 5,6,7,8-тетрагидро хиназолин *цис*-5,6-диол (**CCXLIV**) [Boyd et al., 1987; Boyd et al., 1993]. Культура стрептомицетов *Streptomyces viridosporus* превращала хиназолин (**CCXLI**) в хиназолин-2,4-дион (**CCXLV**, выход 4%) [Sutherland et al., 1998a]. Растущая культура *Aspergillus niger* NRRL-599 в течение 7 дней окисляла хиназолин (**CCXLI**) до двух метаболитов – хиназолинона-4 (**CCXLII**) и хиназолин-2,4-диона (**CCXLV**) [Sutherland et al., 2011]:

CCXLI **CCXLII** **CCXLIII**

CCXLIV **CCXLV**

Циннолин (**CCXLVI**) окислялся хинальдин 4-оксидазой из *Arthrobacter* sp. в 4-циннолинон (**CCXLVII**) [Stephan et al. 1996]. Напротив, растущие культуры грибов *C. elegans* и *A. niger* окисляли циннолин (**CCXLVI**) в *N*-оксиды в двух возможных положениях - 1-оксид (**CCXLVIII**) и 2-оксид (**CCXLIX**) [Sutherland et al., 1998b]:

CCXLVI **CCXLVII** **CCXLVIII** **CCXLIX**

При трансформации фталазина (**CCL**) в культуре клеток *Streptomyces viridosporus* был обнаружен только один метаболит – фталазинон-1 (**CCLI**) [Sutherland et al., 1998a]. Грибы *Fusarium verticillioides* (= *F. moniliforme*) и *A. niger* точно также трансформировали фталазин (**CCL**) во фталазинон-1 (**CCLI**) [Sutherland et al., 1999; Sutherland et al., 2011]. В тоже время *C. elegans* окисляла фталазин (**CCL**) с образованием *N*-оксида (**CCLII**) [Sutherland et al., 1999]:

CCL **CCLI** **CCLII**

Исследование микробной трансформации лекарства – мелоксикам (**CCLIII**) грибом *Cunninghamella blakesleeana* NCIM 687 показало, что через пять дней происходит образование трех метаболитов – гидроксиметил-мелоксикам (**CCLIV**, выход 93%), карбоксимелоксикам (**CCLV**, выход – следовые количества) и метаболит (**CCLVI**, выход 4%) [Prasad et al., 2009]:

CCLIII **CCLIV**

CCLV **CCLVI**

3.3. Трансформация акридина и его аналогов

В настоящее время ведутся исследования по изучению антималярийных свойств акридинов. Известно, что производные акридина [Vogtherr et al., 2003; Guetzoyana et al., 2009; Auparakkitanon et al., 2003], феноксазина [Ge et al., 2010] и фенотиазина [Kalkanidis et al., 2002] обладают антималя-

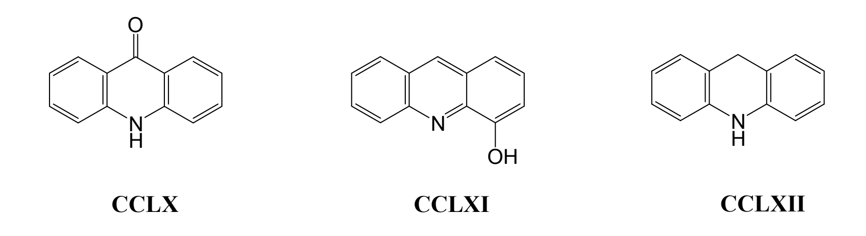
рийной активностью. Производные фенантридина используются для лечения трипаносомоза [Boibessot et al., 2002].

Было показано, что трансформация акридина (**CCLVII**) растущей культурой гриба *C. elegans* ATCC 36112 в течение трех дней приводит к образованию преимущественно акридин-*транс*-1,2-дигидродиола (**CCLVIII**a) и небольших количеств 2-гидроксиакридина (**CCLIX**) [Sutherland et al., 1994b]:

CCLVII **CCLVIII**a

CCLVIIIb **CCLIX**

Клетки бактерии *Sphingomonas* sp. LH128 превращали акридин (**CCLVII**) в акридин-9-он (**CCLX**) [Van Herwijnen et al., 2004]. Трансформация акридина (**CCLVII**) растущими клетками *Mycobacterium vanbaalenii* strain PYR-1 в течение 7 суток сопровождалась образованием четырех метаболитов – акридин *цис*-1,2-дигидродиола (**CCLVIII**b, выход 1.1%), 4-гидроксиакридина (**CCLXI**, выход 5.4%), акридин-9-она (**CCLX** выход 1.1%), и 9,10-дигидроакридина (**CCLXII**, выход 55.2%) [Sutherland et al., 2009]:



Акридин *цис*-1,2-дигидродиол (**CCLVIII**) был также получен в результате трансфрмации акридина (**CCLVII**) мутантным штаммом *Pseudomonas fluorescens* TTC1 (NCIMB 40605) [Bianchi et al., 1997].

В то же время, 9-амино-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин (**CCLXIII**) был превращен в его *N*-оксид (**CCLXIV**) суспензией неразмножающихся клеток гриба *Cunninghamella verticillata* ВКПМ F-430 с выходом 90% (Parshikov et al. 1994a):

CCLXIII **CCLXIV**

Растущая культура *S. viridosporus* превращала фенантридин (**CCLXV**) в фенантридин-6-он (**CCLXVI**, выход 25%) [Sutherland et al. 1998a]. При этом гриб *Umbelopsis ramanniana* превращал фенантридин (**CCLXV**) в фенантридин *N*-оксид (**CCLXVII**), а также в фенантридин-6-он (**CCLXVI**) [Sutherland et al. 2005]:

CCLXV **CCLXVI** **CCLXVII**

Культура клеток *Mycobacterium gilvum* LB307T окисляла бензо[f]хинолин (**CCLXVIII**) в 2-оксобензо[f]хинолин (**CCLXIX**) [Willumsen et al., 2001]

CCLXVIII **CCLXIX**

Растущая культура *U. ramanniana* превращала бензо[f]хинолин (**CCLXVIII**) в *транс*-7,8-дигидродиол (**CCLXX**), бензо[f]хинолин *N*-оксид (**CCLXXI**) и 7-гидроксибензо[f]хинолин (**CCLXXII**) [Sutherland et al. 2005]:

CCLXX **CCLXXI** **CCLXXII**

Гриб *U. ramanniana* превращал бензо[*h*]хинолин (**CCLXXIII**) в *транс*-5,6-дигидродиол (**CCLXXIV**), *транс*-

7,8-дигидродиол (**CCLXXV**) и 7-гидроксипроизводное (**CCLXXVI**) [Sutherland et al. 2005]:

CCLXXIII **CCLXXIV** **CCLXXV** **CCLXXVI**

В 1969 году была описана трансформация феназин-1-карбоксамида (**CCLXXVII**) растущей культурой гриба *Aspergillus sclerotiorum* в 3-гидроксифеназин-1-карбоновую кислоту (**CCLXXVIII**) [Hill, Johnson, 1969]:

CCLXXVII **CCLXXVIII**

В результате трансформации фенотиазина (**CCLXXIX**) грибом *Cunninghamella elegans* были получены два метаболита: 3-гидроксифенотиазин сульфоксид (**CCLXXX**) и фенотиазин сульфоксид (**CCLXXXI**) [Sutherland et al. 2001]:

CCLXXIX **CCLXXX** **CCLXXXI**

В процессе трансформации *N*-ацетилфенотиазина (**CCLXXXII**) грибом *C. verticillata*, через 72 часа наблюдалось образование пяти метаболитов: фенотиазин (**CCLXXIX**) как промежуточный продукт, фенотиазин сульфоксид (**CCLXXXI**), *N*-ацетилфенотиазин сульфоксид (**CCLXXXIII**, выход 17%), фенотиазин-3-он (**CCLXXXIV**, выход 4%) и фенотиазин-*N*-глюкозид (**CCLXXXV**, выход 4%) [Parshikov et al. 1999]:

S N O CH3 O S N O CH3 O S N O

CCLXXXII **CCLXXXIII** **CCLXXXIV**

S N HOH2C O OH OH OH **CCLXXXV**

3.4. Трансформация индола и его аналогов

Производные индола могут обладать антималярийной активностью [Agarwala et al., 2005; Kontnik, Clardy, 2008; Kaur et al., 2009], поэтому получение новых производных индола с помощью микроорганизмов может найти практическое

применение в синтезе эффективных фармакологических средств.

Многие микроорганизмы способны осуществлять превращения индола (**CCLXXXVI**) [Oshima et al., 1965; Fetzner, 1998]. Классический случай окисление индола (**CCLXXXVI**) нафталин 1,2-диоксигеназой полученной из *Pseudomonas putida* до индол-*цис*-2,3-дигидродиола (**CCLXXXVII**), который затем самопроизвольно теряет воду с образованием 3-гидроксииндола (**CCLXXXVIII**), который затем окисляется на воздухе до индиго (**CCLXXXIX**) [Ensley et al. 1983]:

CCLXXXVI **CCLXXXVII** **CCLXXXVIII**

CCLXXXIX

Другие бактерии, включая *Desulfobacterium indolicum* и некоторые штаммы *P. putida*, превращают индол в 2-индолинон (**CCXC**), 2,3-индолиндион (**CCXCI**) и антраниловую кислоту(**CXCVIII**) [Johansen et al. 1997; Licht et al. 1997; Li et al. 2009]:

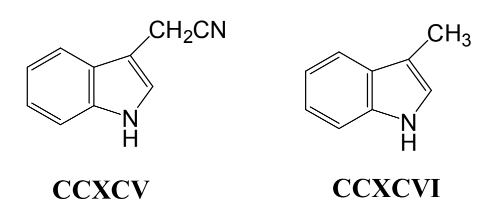
CCXC **CCXCI** **CCXCII**

Aspergillus niger превращает индол в *N*-формилантраниловую кислоту (**CCXCII**) [Kamath and Vaidyanathan 1990]. Гриб *Pleurotus ostreatus* разлагает индол через стадию образования 2,3-индолиндиона (**CCXCI**) [Ren et al. 2006].

В результате трансформации индолил-3-уксусной кислоты (**CCXCIII**) неразмножающимися клетками гриба *Claviceps purpurea* основным продуктом являлась 5-гидроксииндолил-3-уксусная кислота (**CCXCIV**) [Teuscher, Teuscher, 1965]:

CCXCIII **CCXCIV**

При трансформации индолил-3-ацетонитрила (**CCXCV**) в течение 13 дней грибом *B. bassiana* CCT 3161 в качестве основного продукта был выделен 3-метилиндол (**CCXCVI**, выход 46%) [Boaventura et al., 2004]:



В тоже время при трансформации триптамина (**CCXCVII**) грибом *A. niger* NRRL 4026 в течение 13 дней происходило образование 5-гидроксииндолил-3-ацетамида (**CCXCVIII**, выход 24%) [Boaventura et al., 2004]:

CCXCVII **CCXCVIII**

Известно, что производные карбазола обладают фармакологическими свойствами, например синтетические гидроксикарбазолы обладают противоопухолевой активностью [Resnick et al., 1993].

Многие микроорганизмы способны модифицировать карбазол (**CCXCIX**), обычно путем окисления кольцевого углерода или путем ангулярного окисления, с получением *цис*-дигидродиолов [Bressler, Fedorak, 2000; Larentis et al., 2011]. В первом случае карбазол трансформируют бактерии *Pseudomonas* sp. с помощью нафталин-1,2-диоксигеназы и *Sphingomonas yanoikuyae* B8/36 с помощью бифенил 2,3-диоксигеназы, предположительно через стадию образования

промежуточного *цис*-дигидродиола обеими бактериями, с дальнейшим образованием 3-гидроксикарбазола (**CCC**) [Resnick et al. 1993]. Во втором случае *Pseudomonas resinovorans*, *Pseudomonas* sp. и *Nocardioides aromaticivorans* трансформируют карбазол путем ангулярного окисления с помощью карбазол-1,9а -диоксигеназы через 2'-амино-2,3-дигидроксибифенил (**CCCI**) в антраниловую кислоту (**CXCVIII**) и 2-гидроксипента-2,4-диеновую кислоту (**CCCII**) [Ouchiyama et al., 1993; Nojiri et al., 2001; Inoue et al., 2006]:

CCXCIX **CCC**

CCCI **CCCII**

Клетки бактерий *Pseudomonas* sp. LD2 и *Flavobacterium* sp. превращали карбазол (**CCXCIX**) в индолил-3-уксусную кислоту (**CCXCIII**) [Gieg et al., 1996; Obata et al., 1997].

Ralstonia sp. и другие бактерии окисляли карбазол (**CCXCIX**) в 1-, 3-, и 9-гидроксикарбазолы (**CCCIII**, **CCC,** и **CCCIV**, соответственно) и 3-гидрокси-1,2,3,9-тетрагидрокарбазол-4-он (**CCCV**) [Waldau et al., 2009]:

CCCIII **CCCIV** **CCCV**

Гриб *Aspergillus flavus* ВКМ F-1024 в течение двух суток превращал карбазол (**CCXCIX**) в три гидроксилированных производных - 3-гидроксикарбазол (**CCC**), как основной продукт и в небольших количествах 1-гидроксикарбазол (**CCCIII**) и 2-гидроксикарбазол (**CCCVI**) [Lobastova et al., 2004]:

CCCVI

Растущая культура *C. echinulata* превращала *N*-метилкарбазол (**CCCVII**) в карбазол (**CCXCIX**), *N*-гидроксиметил карбазол (**CCCVIII**), 3-гидроксикарбазол

(**CCC**) и 3-гидрокси-*N*-гидроксиметил карбазол (**CCCIX**) [Yang, Davis, 1992]:

CCCVII **CCCVIII** **CCCIX**

Превращения *N*-бензоилкарбазола (**CCCX**) и *N*-ацетил карбазола (**CCCXI**) грибом *A. flavus* ВКМ F-1024 сопровождались образованием карбазола (**CCXCIX**), как основного продукта, и небольших количеств 1-, 2-, и 3-гидроксикарбазолов (**CCCIII**, **CCCVI** и **CCC**) [Lobastova et al., 2004]:

CCCX **CCCXI**

Были исследованы пути метаболизма 3-этоксикарбонил-β-карболинов (**CCCXII**) культурами некоторых грибов и актиномицетов [Neef et al., 1982]. Культуры актиномицетов *Streptomyces lavendulae* ATCC 8664 и *S. griseus* ATCC 10137 гидроксилировали 4-этил и 4-пропил

производные 3-этоксикарбонил-β-карболина (**CCCXII** с R = C_2H_5 или C_3H_7) с образованием соответствующих лактонов (**CCCXIII** и **CCCXIV**) вследствие реакции переэтерификации. Выход продуктов составлял 7-8% [Neef et al., 1982]:

CCCXII, R= C_2H_5; C_3H_7 **CCCXIII** **CCCXIV**

Растущая культура гриба *B. bassiana* АТСС 7159 гидроксилировала 3-этоксикарбонил-β-карболины (**CCCXII**) с образованием смеси глюкозидов. Только в случае 4-незамещенного 3-этоксикарбонил-β-карболина (**CCCXII**, R=H) происходило образование негликозилированного 6-гидрокси производного (**CCCXV**, выход 62%). Если в положении 4 субстрата (**CCCXII**) находился алкильный заместитель, то в продуктах трансформации присутствовали 6- и 8-глюкозиды (**CCCXVI** и **CCCXVII**, соответственно). Увеличение длины цепи алкильного заместителя приводило к увеличению выхода 8-глюкозида (**CCCXVII**) [Neef et al., 1982]:

CCCXV, R=H

CCCXVI, R=CH_3; C_2H_5; C_3H_7

CCCXVII, R=CH_3; C_2H_5; C_3H_7

Заключение

На базе соединений ряда азааренов было создано множество лекарственных препаратов [Лр, 2009]. Производные хинолина широко известны как наиболее перспективные препараты. Примахин имеет множество побочных эффектов, поэтому в настоящее время проводятся исследования по разработке эффективного и безопасного противомалярийного препарата на его основе [Khasaeva et al., 2016a; Khasaeva et al., 2016b].

Хинолоны широко используются в медицинской практике. Однако проблема появления устойчивых к антибиотикам штаммов патогенных микроорганизмов остается неизменной. Модификация химической структуры хинолонов может решить эти проблемы. Производные, полученные методами микробной химии, могут оказаться полезными при синтезе нового поколения хинолонов.

Гидроксилированные производные насыщенных азотсодержащих гетероциклов, полученные микробными методами, могут быть использованы для создания гибридных молекул на основе артемизинина [Parshikov et al., 2004a,b,c, 2005, 2006; Williamson et al., 2007], хинина и хлорохина.

В настоящее время в некоторых лабораториях ведутся исследования по разработке новых аналогов примахина из серии 8-аминохинолинов [Vale et al., 2009], а также по

созданию гибридных молекул с «двойной боеголовкой» [Chauhan et al., 2010]. Например, гибридные молекулы артемизинина и 4-аминохинолина обладают активностью в отношении малярийных паразитов с множественной устойчивостью к лекарственным препаратам, комбинация артемизинин-хинин эффективна против *P. falciparum* [Walsh et al., 2007], а также комбинация на основе гибридной молекулы артемизинин-акридин [Jones et al., 2009].

Литература

Довгилевич Е.В., Модянова Л.В., Паршиков И.А., Терентьев П.Б., Воробьева Л.И., Бундель Ю.Г. Способ получения (-)-(1-оксиэтил)пиридинов. Авторское свидетельство N1364621 (СССР), 1986 (М.кл. C07D 213/30, C12P 100, C12R 1:645); Б.И., 1988. - N1; C.A. 1988, v.109, 91269 с.

Паршиков И.А., Довгилевич Е.В., Модянова Л.В., Воробьева Л.И., Терентьев П.Б. Стереоселективное гидроксилирование этилпиридинов. Тез. Докл. Республиканского совещания по асимметрическим реакциям. – ГССР, Телави, 12-14 октября ,1989. С.47.

Терентьев П.Б., Паршиков И.А., Довгилевич Е.В., Воробьева Л.И., Модянова Л.В., Гришина Г.В. Микробиологический синтез изомерных гидрокси-1-бензоилпиперидинов. Тез. Докл. Всесоюзного семинара «Химия физиологически активных соединений». Черноголовка, 13-15 ноября 1989. С.226.

Паршиков И.А., Воробьева Л.И., Модянова Л.В., Довгилевич Е.В., Терентьев П.Б. Хофманн Х. Штамм гриба *Beauveria bassiana* 3111D в качестве трансформатора для гидроксилирования 1-бензоилпиперидина и 1-бензамино-3,7-диметилокта-диена-2,6. Авторское свидетельство N1822886

(СССР), 1990а (М.кл. C12P 17/12, C12N 1/14); Б.И., 1993. N 23; С.А. 1995, v.122, 289065v.

Паршиков И.А., Воробьева Л.И., Модянова Л.В., Довгилевич Е.В., Терентьев П.Б. Хофманн Х. Штамм гриба *Cunninghamella verticillata*, как трансформатор для гидроксилирования 1-бензоилпиперидина и 1-бензамино-3,7-диметилокта-диена-2,6. Авторское свидетельство N1789557 (СССР), 1990б (М.кл. C12P 17/12, C12N 1/14); Б.И., 1993. N 3.

Паршиков И.А. Трансформация азотсодержащих гетероциклических соединений некоторыми грибами. Диссертация. Кандидата биологических наук. Московский университет, М., 1993, - 121с

Паршиков И.А., Терентьев П.Б., Модянова Л.В. Микробиологическая трансформация азотистых гетероциклов. Литературный обзор. Химия гетероциклических соединений. 1994. N 11-12. С.1510-1535.

Гришина Г.В., Борисенко А.А., Булахов Г.А., Гайдарова Е.Л., Зильберштейн Т.М., Лукьяненко Е.Р., Мельников А.В., Орлов И.С., Палюлин В.А., Паршиков И.А., Терентьев П.Б., Чумаков Т.И. Гидроксилированные производные пиперидина, обладающие анти-ВИЧ и антивирусной активностью: компьютерное прогнозирование и стереоселективный синтез. Информационный бюллетень РФФИ. 1997. Т. 5. № 3. С. 280.

Модянова Л. В., Дудучава М. Р., Пискункова Н. Ф., Гришина Г. В., Терентьев П. Б., Паршиков И. А. Микробиологическая трансформация производных пиперидеина и пиридина. Химия гетероциклических соединений. 1999. N 5. С.649.

Паршиков И.А., Свистунов А.А., Зарайский Е.И. Биопревращение норфлоксацина. Российский Научный Журнал. 2011а. N 6(25). С.298-299.

Паршиков И.А., Свистунов А.А., Зарайский Е.И. Реакция ципрофлоксацина с метаболитом *Trichoderma harzianum* в жидкой среде. Московское научное обозрение. 2011б. N 8. С.2-4.

Паршиков И.А., Зарайский Е.И., Свистунов А.А. Микробное окисление моноциклических азотистых гетероциклов. Медицинский университет. 2011в. N 4-5. С.5-10.

Паршиков И.А., Хасаева Ф.М. Микробное гидроксилирование 2-этилпиридина. Российский научный журнал. 2014. N 4(42). С.340-342.

Паршиков И.А., Хасаева Ф.М. Микробиологическая трансформация лекарств из серии хинолонов. Молодой учёный. 2016. N 1 (105). С. 60-69.

Abd El-Ghany W.A., Madian K. Control of experimental colisepticaemia in broiler chickens using sarafloxacin. Life Sci. J. 2011. V. 8. N 3. P.318-328.

Achan J., Talisuna A.O., Erhart A., Yeka A., Tibenderana J.K., Baliraine F.N., Rosenthal P.J., D'Alessandro U. Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. Malaria J. 2011. V. 10. N 144, P.12.

Adjei M.D., Heinze T.M., Deck J., Freeman J.P., Williams A.J., Sutherland J.B. Transformation of the antibacterial agent norfloxacin by environmental mycobacteria. Appl. Environ. Microbiol. 2006. V. 72. N 9. P.5790-5793.

Adjei M.D., Heinze T.M., Deck J., Freeman J.P., Williams. A.J., Sutherland J.B. Acetylation and nitrosation of ciprofloxacin by environmental strains of mycobacteria. Can. J. Microbiol. 2007. V. 53. P.144-147.

Agarwal A., Srivastava K., Puri S.K., Chauhan P.M.S. Synthesis of substituted indole derivatives as a new class of antimalarial agents. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. V. 15. P. 3133–3136.

Ahmad S., Henderson K., Dunsday G., Zachariou M. Microbial biotransformations: stereoselective synthesis of pharmaceutical drug precursors. Australas Biotechnol. 2001. N 11. P.26–28.

Ahn K.H., Shin Y-S. Synthesis of 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (D-AB-1) through a divergent approach. Bull. Korean Chem. Soc. 1997. V. 18. N 11. P.1192-1195.

Aislabie J., Bej A.K., Hurst H., Rothenburger S., Atlas R.M. Microbial degradation of quinoline and methylquinolines. Appl. Environ. Microbiol. 1990. N 56. P.345–351.

Aislabie J., Rothenburger S., Atlas R.M. Isolation of microorganisms capable of degrading isoquinoline under aerobic conditions. Appl. Environ. Microbiol. 1989. V. 55. P.3247–3249.

Amjad H., Iqbal J., Naeem M. Estimation of selected residual antibiotics in muscle, kidney, liver and egg of layer chicken. Proc. Pakistan Acad. Sci. 2006. V. 43. N 1. P.29-37.

Andersson M.I., MacGowan A.P. Development of the quinolones. J. Antimicrob. Chemother. 2003. V. 51. Suppl. S1. P.1-11

Andries K., Verhasselt P., Guillemont J., Göhlmann H.W.H, Neefs J-M., Winkler H., Van Gestel J., Timmerman P., Zhu M., Lee E., Williams P., de Chaffoy D., Huitric E., Hoffner S., Cambau E., Truffot-Pernot C., Lounis N., Jarlier V. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. Science. 2005. V. 307. P.223–227.

Andriole V.T. The quinolones: prospects. In: The Quinolones. - 3rd ed. (Andriole V.T., ed.) San Diego: Academic Press, 2000. C.477–95.

Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. Int. J. Antimicrob. Agents. 2000. V. 16. P.5-15.

Arantes V., Jellison J, Goodell G. Peculiarities of brown-rot fungi and biochemical Fenton reaction with regard to their potential as a model for bioprocessing biomass. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2012. V. 94. P.323-338.

Araújo N.C.P., Barton V., Jones M., Stocks P.A., Ward S.A., Davies J., Bray P.G., Shone A.E., Cristiano M.L.S., O'Neill P.M. Semi-synthetic and synthetic 1,2,4-trioxaquines and 1,2,4-trioxolaquines: synthesis, preliminary SAR and comparison with acridine endoperoxide conjugates. Bioorg Med Chem Lett, 2009. V. 19.:P. 2038–2043.

Archelas A., Furneron I.D., Furstoss R. Microbial transformations 11. Regioselective hydroxylation of β-lactams by the fungus *Beauveria sulfurescens*. Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. N 50. P.6611-6613.

Archelas A., Furstoss R., Srairi D., Maurey G. Transformations microbiologiques, 5. Hydroxylation microbiologique de lactames, d'amides et d'imides monocycliques

par le champignon *Beauveria sulfurescens*. Bull. Soc. Chim. Fr. 1986. N 2. P.234-238.

Auparakkitanon S., Noonpakdee W., Ralph R.K., Denny W.A., Wilairat P Antimalarial 9-anilinoacridine compounds directed at hematin. Antimicrob. Agents Chemother. 2003. V. 47. P.3708–3712.

Aurrecoechea J.M., Bustos F., López B., Saornil C., Suero R. A new entry into 3-hydroxypyrrolidine derivatives from protected α- or β-amino esters. Arkivoc. 2009. N 11. P.94-104.

Baird J.K. Resistance to chloroquine unhinges vivax malaria therapeutics. Antimicrob. Agents. Chemother. 2011. V. 55. P.1827–1830.

Baker P. Biotransformations. Lab. Pract. 1987. V. 36. N 7. P.46-47.

Ball P. Quinolone generations: natural history or natural selection? J. Antimicrob. Chemother. 2000a. V. 46 Suppl. T1. P.17-24.

Ball P. The quinolones: history and overview. In: The Quinolones, 3rd ed. (Andriole V.T., ed.) San Diego: Academic Press, 2000. p. 1-31.

Banasik M., Komura H., Shimoyama M., Ueda K. Specific inhibitors of poly(ADP-ribose) synthetase and mono(ADP-ribosyl)transferase. J. Biol. Chem. 1992. V. 267. P.1569–1575.

Barreiros L., Fernandes A., Ferreira A.CS., Pereira H., Bastos M.M.S.M., Manaia C.M., Nunes O.C. New insights into a bacterial metabolic and detoxifying association responsible for the mineralization of the thiocarbamate herbicide molinate. Microbiology. 2008. V. 154. P.1038-1046.

Basco L.K., Mitaku S., Skaltsounis A.-L., Ravelomanantosoa N., Tillequin F., Koch M., LeBras J. *In vitro* activities of furoquinoline and acridone alkaloids against *Plasmodium falciparum*. Antimicrob. Agents Chemother. 1994. V. 38. N 5. P.1169-1171.

Bertrand L., Kremsner P.G. Clindamycin as an antimalarial drug: review of clinical trials. Antimicrob Agents Chemother. 2002. V. 46. N 8. P.2315-2320.

Betts R.E., Walters D.E., Rosazza J. Microbial transformations of antitumor compounds. 1. Conversion of acronycine to 9-hydroxyacronycine by *Cunninghamella echinulata*. J. Med. Chem. 1974. V. 17. N 6. P.599-602.

Bianchi D., Bosetti A., Cidaria D., Bernardi A., Gagliardi I., D'Amico P. Oxidation of polycyclic aromatic heterocycles by *Pseudomonas fluorescens* TTC1. Appl. Microbiol. Biotechnol. 1997. V. 47. P.596–599

Boaventura M.A.D., Lopes R.F.A.P., Takahashi J.A. Microorganisms as tools in modern chemistry: the

biotransformation of 3-indolylacetonitrile and tryptamine by fungi. Braz. J. Microbiol. 200.4 V. 35. P.345–347.

Boibessot I., Turner C.M.R., Watson D.G., Goldie E., Connel G., McIntosh A., Grant M.H., Skellern G.G. Metabolism and distribution of phenanthridine trypanocides in *Trypanosoma brucei*. Acta Tropica. 2002. V. 84. P.219–228.

Bot C., Hall B.S., Bashir N., Taylor M.C., Helsby N.A., Wilkinson S.R. Trypanocidal activity of aziridinyl nitrobenzamide prodrugs. Antimicrob. Agents Chemother. 2010. V. 54. N 10. P.4246-4252.

Boteva A. A., Krasnykh O. P. The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones (review). Chem. Heterocycl. Compds. 2009. V. 45. N 7. P.757-785.

Bott G, Lingens F (1991) Microbial metabolism of quinoline and related compounds. IX. Degradation of 6-hydroxyquinoline and quinoline by *Pseudomonas diminuta* 31/1 Fa1 and *Bacillus circulans* 31/2 A1. Biol Chem Hoppe-Seyler 372:381–383

Boyd DR, McMordie RAS, Porter HP, Dalton H, Jenkins RO, Howarth OW (1987) Metabolism of bicyclic aza-arenes by *Pseudomonas putida* to yield vicinal *cis*-dihydrodiols and phenols. J Chem Soc Chem Commun 1987:1722–1724

Boyd DR, Sharma ND, Dorrity MRJ, Hand MV, McMordie RAS, Malone JF, Porter HP, Dalton H, Chima J, Sheldrake GN (1993) Structure and stereochemistry of *cis*-dihydro diol and phenol metabolites of bicyclic azaarenes from *Pseudomonas putida* UV4. J Chem Soc Perkin Trans 1 1993:1065–1071

Boyd DR, Sharma ND, Modyanova LV, Carroll JG, Malone JF, Allen CCR, Hamilton JTG, Gibson DT, Parales RE, Dalton H (2002) Dioxygenase-catalyzed *cis*-dihydroxylation of pyridine-ring systems. Can J Chem 80:589–600

Bressler DC, Fedorak PM (2000) Bacterial metabolism of fluorene, dibenzofuran, dibenzothiophene, and carbazole. Can J Microbiol 46:397–409

Brighty K.E., Gootz T.D. Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials. In: The Quinolones. 3rd ed. (Andriole V.T., ed.) San Diego: Academic Press, 2000. P.33–97.

Brocks DR, Mehvar R (2003) Stereoselectivity in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the chiral antimalarial drugs. Clin Pharmacokinet 42:1359–1382

Cattoir V, Nordmann P. Plasmid-mediated quinolone resistance in Gram-negative bacterial species: an update. Curr. Med. Chem. 2009. 16: 1028-1046.

Chang D, Feiten H-J, Engesser KH, Van Beilen JB, Witholt B, Li Z (2002) Practical syntheses of *N*-substituted 3-hydroxyazetidines and 4-hydroxypiperidines by hydroxylation with *Sphingomonas* sp. HXN-200. Org Lett. 4(11):1859-1862. doi: 10.1021/ol025829s

Chauhan SS, Sharma M, Chauhan PMS (2010) Trioxaquines: hybrid molecules for the treatment of malaria. Drug News Perspect 23:632–646

Chawla R, Singh AK, Yadav LDS (2013) Organocatalysis in synthesis and reactions of epoxides and aziridines. RSC Advances. 3(29):11385-11403. doi: 10.1039/C3RA00175J

Chen P, Gao M, Wang DX, Zhao L, Wang MX (2012) Enantioselective biotransformations of racemic and meso pyrrolidine-2,5-dicarboxamides and their application in organic synthesis. J Org Chem. 77:4063-4072. doi: 10.1021/jo300412j

Chen Y., Rosazza J.P.N., Reese C.P., Chang H.-Y., Nowakowski M.A., Kiplinger J.P. Microbial models of soil metabolism: biotransformations of danofloxacin. J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 1997. V. 19. P.378–384.

Clark AM, Hufford CD, Gupta RC, Puri RK, McChesney JD (1984a) Microbial transformation of primaquine by *Candida tropicalis*. Appl Environ Microbiol 47:537–539.

Clark AM, Hufford CD, Puri RK, McChesney JD (1984b) Production of a novel dimeric metabolite of primaquine by *Streptomyces rimosus*. Appl Environ Microbiol 47:540–543.

Coslédan F, Fraisse L, Pellet A, Guillou F, Mordmüller B, Kremsner PG, Moreno A, Mazier D, Maffrand J-P, Meunier B (2008) Selection of a trioxaquine as an antimalarial drug candidate. Proc Nat Acad Sci USA 105:17579–17584.

Cui M, Chen F, Fu J, Sheng G, Sun G (2004) Microbial metabolism of quinoline by *Comamonas* sp. World J Microbiol Biotechnol 20:539–543.

Dalhoff A, Schmitz F-J. In vitro antibacterial activity and pharmacodynamics of new quinolones. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2003. 22: 203-221.

Deretic V, Pagán-Ramos E, Zhang Y, Dhandayuthapani S, Via LE (1996) The extreme sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to the front-line antituberculosis drug isoniazid. Nature Biotechnol 14:1557–1561.

Dexian W, Meixiang W (2010) Biotransformations of three-membered (hetero) cyclic nitriles and their applications in organic synthesis. Progress in Chemistry. 22(7):1397-1402.

D'hooghe M, Kenis S, Vervisch K, Lategan C, Smith PJ, Chibale K, De Kimpe N (2011) Synthesis of 2-(aminomethyl)aziridines and their microwave-assisted ring

opening to 1,2,3-triaminopropanes as novel antimalarial pharmacophores. Eur J Med Chem. 46(2):579–587. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.11.037

Diethelm S, Carreira EM (2013) Total Synthesis of (±)-Gelsemoxonine. J Am Chem Soc. 135(23):8500-8503. doi: 10.1021/ja208617c

Divo A.A., Sartorelli A.C., Patton C.L., Bia F.J. Activity of fluoroquinolone antibiotics against *Plasmodium falciparum in vitro*. Antimicrob. Agents Chemother. 1988. V. 32. N 8. P.1182-1186.

Dovgilevich E.V., Parshikov I.A., Modyanova L.V., Terent'ev P.B., Bulakhov G.A. A novel microbial transformation of γ-carboline derivative 3,6-dimethyl-9-[2-(2-methylpyrid-5-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydro-γ-carboline. Mendeleev Communications. 1991. 1:42–43

Drlica K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1997. 61: 377-392.

Duran N, De Conti R, Rodrigues JAR (2000) Biotransformations by microorganisms, organisms and enzymes: state of art. Bol Soc Chil Quim. 45(1):109-121

Duran N, De Conti R, Rodrigues JAR (2000) Biotransformations by microorganisms, organisms and enzymes: state of art. Bol Soc Chil Quím 45:109–121.

Edens F. W., Qureshi R. A., Parkhurst C. R., Qureshi M. A., Havenstein G. B., Casas I. A. Characterization of two *Escherichia coli* isolates associated with poult enteritis and mortality syndrome. Poult. Sci. 1997. V. 76. P.1665–1673.

Ensley BD, Ratzkin BJ, Osslund TD, Simon MJ, Wackett LP, Gibson DT (1983) Expression of naphthalene oxidation genes in *Escherichia coli* results in the biosynthesis of indigo. Science 222:167–169.

Faber K (2004) Biotransformations in Organic Chemistry. Springer, Heidelberg. 321P.

Faber K (2011) Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook, 6th ed. Springer, Berlin. 434 p.

Fattorusso E, Taglialatela-Scafati O (2009) Marine Antimalarials. Mar Drugs. 7:130-152. doi: 10.3390/md7020130

Fetzner S (1998) Bacterial degradation of pyridine, indole, quinoline, and their derivatives under different redox conditions. Appl Microbiol Biotechnol 49:237–250.

Fetzner S, Tshisuaka B, Lingens F, Kappl R, Hüttermann J (1998) Bacterial degradation of quinoline and derivatives–pathways and their biocatalysts. Angew Chem Int Ed 37:576–597.

Feula A, Male L, Fossey JS (2010) Diastereoselective preparation of azetidines and pyrrolidines. Org Lett. 12(21):5044–5047. doi: 10.1021/ol102215e

Fujioka H., Nishiyama Y., Furukawa H., Kumada N. *In vitro* and *in vivo* activities of atalaphillinine and related acridone alkaloids against rodent malaria. // Antimicrob. Agents Chemother. 1989. V. 33. P.6-9.

Fujioka, H., Kato N., Fujita M., Fujimura K., Nishiyama Y. Activities of new acridone alkaloid derivatives against *Plasmodium yoelii in vitro*. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990. V. 40. P.1026-1029.

Fürmeier S, Metzger JO (2003) Fat-Derived aziridines and their *N*-substituted derivatives: biologically active compounds based on renewable raw materials. Eur J Org Chem. 4:649-659. doi: 10.1002/ejoc.200390105

Gatti D., Adami S. New bisphosphonates in the treatment of bone diseases. Drugs Aging. 1999. 15:285–296.

Ge J-F, Arai C, Yang M, Md AB, Lu J, Ismail NSM, Wittlin S, Kaiser M, Brun R, Charman SA, Nguyen T, Morizzi J, Itoh I, Ihara M (2010) Discovery of novel benzo[*a*]phenoxazine SSJ-183 as a drug candidate for malaria. ACS Med Chem Lett 1:360–364.

Georg GI, Guan X (1992) Asymmetric synthesis of α-alkylated α-amino acids: azocane-2-carboxylic acids. Tetrahedron Lett. 33:17-20. doi: 10.1016/S0040-4039(00)77662-3

Ghorai MK, Das K, Kumar A (2007) A convenient synthetic route to enantiopure *N*-tosylazetidines from α-amino acids. Tetrahedron Lett. 48:2471–2475. doi: 10.1016/j.tetlet.2007.02.033

Gieg LM, Otter A, Fedorak PM (1996) Carbazole degradation by *Pseudomonas* sp. LD2: metabolic characteristics and the identification of some metabolites. Environ Sci Technol 30:575–585

Gomtsyan A, Bayburt EK, Schmidt RG, Zheng GZ, Perner RJ, Didomenico S, Koenig JR, Turner S, Jinkerson T, Drizin I, Hannick SM, Macri BS, McDonald HA, Honore P, Wismer CT, Marsh KC, Wetter J, Stewart KD, Oie T, Jarvis MF, Surowy CS, Faltynek CR, Lee C-H (2005) Novel transient receptor potential vanilloid 1 receptor antagonists for the treatment of pain: structure-activity relationships for ureas with quinoline, isoquinoline, quinazoline, phthalazine, quinoxaline, and cinnoline moieties. J Med Chem 48:744–752

Grant DJW, Al-Najjar TR (1976) Degradation of quinoline by a soil bacterium. Microbios 15:177–189.

Grishina GV, Veselov IS, Nelyubina YV, Surovaya AN, Zefirov NS (2011) Optically pure trans-1-benzyl-4-aminopiperidin-3-ols. Synthesis and absolute configuration. Arkivoc. 10:107-117. doi: 10.3998/ark.5550190.0012.a09

Grogan GJ, Holland HL (2000) The biocatalytic reactions of *Beauveria* spp. J Mol Catal B Enzym 9:1–32.

Gross C, Felsheim R, Wackett LP (2008) Genes and enzymes of azetidine-2-carboxylate metabolism detoxification and assimilation of an antibiotic. J Bacteriol. 190(14):4859-4864. doi: 10.1128/JB.02022-07

Guetzoyan L, Yu X-M, Ramiandrasoa F, Pethe S, Rogier C, Pradines B, Cresteil T, Perrée-Fauvet M, Mahy J-P (2009) Antimalarial acridines: synthesis, in vitro activity against *P. falciparum* and interaction with hematin. Bioorg Med Chem 17:8032–8039.

Hamilton P.B., Rosi D., Peruzzotti G.P., Nielson E.D. Microbiological metabolism of naphthyridines. Appl. Microbiol. 1969. V. 17. N 2. P.237-241.

Hari G.S., Lee Y.R., Wang X., Lyoo W.S., Kim S.H. New synthetic routes to acronycine, noracronycine, and their analogues. Bull. Korean Chem. Soc. 2010. V. 31. N 8. P.2406-2409.

Hassner A (2009) Adventures in stereochemistry and cycloadditions. Bull Israel Chem Soc. 24:20-25

Hill JC, Johnson GT (1969) Microbial transformation of phenazines by *Aspergillus sclerotiorum*. Mycologia 61:452–467.

Hocart SJ, Liu H, Deng H, De D, Krogstad FM, Krogstad DJ (2011) 4-Aminoquinolines active against chloroquine-resistant

Plasmodium falciparum: basis of antiparasite activity and quantitative structure-activity relationship analyses. Antimicrob. Agents Chemother. 55(5):2233-2244. doi: 10.1128/AAC.00675-10

Hodgson DM, Fleming MJ, Xu Z, Lin C, Stanway SJ (2006) 3-Hydroxypyrrolidines from epoxysulfonamides and dimethylsulfoxonium methylide. Chem Commun. 30:3226–3228. doi: 10.1039/B606583J

Hüttel W, Hoffmeister D (2010) Fungal biotransformations in pharmaceutical sciences. The Mycota. 10(3):293-317. doi: 10.1007/978-3-642-11458-8_14

Hüttel W, Hoffmeister D (2010) Fungal biotransformations in pharmaceutical sciences. In: Hofrichter M (ed), The Mycota, Vol. 10, Industrial Applications, Springer, Berlin, pp 293–317.

Inoue K, Habe H, Yamane H, Nojiri H (2006) Characterization of novel carbazole catabolism genes from Gram-positive carbazole degrader *Nocardioides aromaticivorans* IC177. Appl Environ Microbiol 72:3321–3329

Johansen SS, Licht D, Arvin E, Mosbaek H, Hansen AB (1997) Metabolic pathways of quinoline, indole and their methylated analogs by *Desulfobacterium indolicum* (DSM 3383). Appl Microbiol Biotechnol 47:292–300.

Johnson RA, Herr ME, Murray HC, Chidester CG, Han F (1992) Selective Oxygenation of Adamantanes and Other

Substrates by *Beauveria sulfurescen*s. J Org Chem. 57(26): 7209-7212. doi: 10.1021/jo00052a039

Johnson RA, Herr ME, Murray HC, Fonken GS (1968a) The microbiological oxygenation of azacycloalkanes. Structural determinations leading to transannular reactions. J Org Chem. 33(8):3187-3195. doi: 10.1021/jo01272a035

Johnson RA, Herr ME, Murray HC, Reineke LM, Fonken, GS (1968b) The microbiological oxygenation of some azabicycloalkanes. J Org Chem. 33(8):3195-3201. doi: 10.1021/jo01272a036

Johnson RA, Murray HC, Reineke LM, Fonken GS (1969) Stereochemistry of microbiological hydroxylation. II. Oxygenation of 1-benzoylalkylpiperidines. J Org Chem. 34(8):2279-2284. doi: 10.1021/jo01260a009

Jones M, Mercer AE, Stocks PA, La Pensée LJ, Cosstick R, Park BK, Kennedy ME, Piantanida I, Ward SA, Davies J, Bray PG, Rawe SL, Baird J, Charidza T, Janneh O, O'Neill PM (2009) Antitumour and antimalarial activity of artemisinin-acridine hybrids. Bioorg Med Chem Lett 19:2033–2037

Jones RN, Erwin ME, et al. In vitro susceptibility testing and quality control parameters for sarafloxacin (A-56620): a fluoroquinolone used for treatment and control of colibacillosis in poultry. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1998. 32: 55-64.

Jung C.M., Heinze T.M., Strakosha R., Elkins C.A., Sutherland J.B. Acetylation of fluoroquinolone antimicrobial agents by an *Escherichia coli* strain isolated from a municipal wastewater treatment plant. J. Appl. Microbiol. 2009. V. 106. P.564-571.

Kaiser J-P, Feng Y, Bollag J-M (1996) Microbial metabolism of pyridine, quinoline, acridine, and their derivatives under aerobic and anaerobic conditions. Microbiol Rev 60:483–498

Kalkanidis M, Klonis N, Tilley L, Deady LW (2002) Novel phenothiazine antimalarials: synthesis, antimalarial activity, and inhibition of the formation of beta-haematin. Biochem Pharmacol 63:833–842

Kamath AV, Vaidyanathan CS (1990) New pathway for the biodegradation of indole in *Aspergillus niger*. Appl Environ Microbiol 56:275–280

Karl W, Schneider J, Wetzstein H-G. Outlines of an "exploding" network of metabolites generated from the fluoroquinolone enrofloxacin by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum*. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2006. 71: 101-113.

Kaur K, Jain M, Kaur T, Jain R (2009) Antimalarials from nature. Bioorg Med Chem 17:3229–3256

Kaur K, Jain M, Reddy RP, Jain R (2010) Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. Eur J Med Chem 45:3245–3264

Keating GM, Scott LJ. Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. Drugs 2004. 64: 2347-2377.

Keifer PA, Nagel DL, Cromwell NH (1988) Stereochemistry and bonding in *N*-substituted-2-phenyl-3-cyanoaziridines. J Heterocycl Chem. 25(2):353–359. doi: 10.1002/jhet.5570250201

Kelly SL, Lamb DC, Jackson CJ, Warrilow AGS, Kelly DE (2003) The biodiversity of microbial cytochromes P450. Adv Microb Physiol 47:131–186

Khasaeva F.M., Zakharchuk L.M., Netrusov A.I., Parshikov I.A. Biodegradation of pyridine by *Arthrobacter* sp. Natural Science. In: Young Scientist USA. 2014. V.1, P.50-52.

Khasaeva F.M., Parshikov I.A., Zaraisky E.I. Biodegradation of 4-methylpyridine by *Arthrobacter* sp. Asian Journal of Microbiology, Biotechnology and Environmental Sciences. 2016. V. 18. N 1. P.75-77.

Khasaeva F.M., Parshikov I.A., Zaraisky E.I. Degradation of 2,6-Dimethylpyridine by *Arthrobacter crystallopoietes*. //

Ecology, Environment and Conservation. 2016. V. 22. N 4. P. 1673-1676.

Kiener A. Enzymatic oxidation of methyl groups on aromatic heterocycles: a versatile method for the preparation of heteroaromatic carboxylic acids. Angew Chem Int Ed Engl. 1992. 31:774–775

Kieslich K., Wieglepp H., Hoyer G.-A., Rosenberg D. Mikrobiologische Umwandlungen nichtsteroider Strukturen. V. Mikrobiologische Reaktionen von substituierten 1-Äthyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäuren. Chem. Ber. 1973. Bd. 106. N 8. P.2636-2642.

Kilbane JJ, Ranganathan R, Cleveland L, Kayser KJ, Ribiero C, Linhares MM (2000) Selective removal of nitrogen from quinoline and petroleum by *Pseudomonas ayucida* IGTN9m. Appl Environ Microbiol 66:688–693

Kim D.-W., Heinze T.M., Kim B.-S., Schnackenberg L.K., Woodling K.A., Sutherland J.B. Modification of norfloxacin by a *Microbacterium* sp. strain isolated from a wastewater treatment plant. Appl. Environ. Microbiol. 2011. V. 77. N 17. P.6100-6108.

Kim Y-H, Cerniglia CE. An overview of the fate and effects of antimicrobials used in aquaculture. In: Veterinary Pharmaceuticals in the Environment (Henderson KL, Coats JR, eds). 2010. Oxford University Press, New York.

King D.E., Malone R., Lilley S.H. New classification and update on the quinolone antibiotics. Am. Fam. Physician. 2000. V. 61. N 9. P.2741-2748.

Kloskowski T, Gurtowska N, Drewa T. Does ciprofloxacin have an obverse and a reverse? Pulm. Pharmacol. Ther. 2010. 23: 373-375.

Kontnik R, Clardy J (2008) Codinaeopsin, an antimalarial fungal polyketide. Org Lett 10:4149–4151

Kost AN, Modyanova LV (1979) Microbiological transformation of pyridine derivatives. Khim Geterotsikl Soed 10:1299–1313

Kumar S, Das SK, Dey S, Maity P, Guha M, Choubey V, Panda G, Bandyopadhyay U (2008) Antiplasmodial activity of [(aryl)arylsulfanylmethyl]pyridine. Antimicrob Agents Chemother 52:705–715

Larentis AL, Sampaio HCC, Carneiro CC, Martins OB, Alves TLM (2011) Evaluation of growth, carbazole biodegradation and anthranilic acid production by *Pseudomonas stutzeri*. Braz J Chem Eng 28:37–44

Lee JJ, Yoon J-H, Yang S-Y, Lee S-T (2006) Aerobic biodegradation of 4-methylpyridine and 4-ethylpyridine by newly isolated *Pseudonocardia* sp. strain M43. FEMS Microbiol Lett 254:95–100

Lehman LR, Stewart JD (2001) Filamentous fungi: potentially useful catalysts for the biohydroxylations of non-activated carbon centers. Curr Org Chem 5:439–470

Lehman LR, Stewart JD. Filamentous fungi: potentially useful catalysts for the biohydroxylations of non-activated carbon centers. Curr. Org. Chem. 2001. 5: 439-470.

Leng DH, Wang DeX, Pan J, Huang ZT, Wang MX (2009) Highly efficient and enantioselective biotransformations of racemic azetidine-2-carbonitriles and their synthetic applications. J Org Chem. 74:6077-6082. doi: 10.1021/jo9011656

Lesher GY, Froelich EJ, Gruett MD, Bailey JH, Brundage RP. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. J. Med. Chem. 1962. 5: 1063-1065.

Li P, Tong L, Liu K, Wang Y, Wang Y (2009) Indole degrading of ammonia oxidizing bacteria isolated from swine wastewater treatment system. Water Sci Technol 59:2405–2410

Li Z, Feiten HJ, Chang D, Duetz WA, Van Beilen JB, Witholt B (2001) Preparation of (R)- and (S)-*N*-protected 3-hydroxypyrrolidines by hydroxylation with *Sphingomonas* sp. HXN-200, a highly active, regio- and stereoselective, and easy to handle biocatalyst. J Org Chem. 66(25):8424-8430. doi: 10.1021/jo015826d

Licht D, Johansen SS, Arvin E, Ahring BK (1997) Transformation of indole and quinoline by *Desulfobacterium indolicum* (DSM 3383). Appl Microbiol Biotechnol 47:167–172

Lobastova TG, Sukhodolskaya GV, Nikolayeva VM, Baskunov BP, Turchin KF, Donova MV (2004) Hydroxylation of carbazoles by *Aspergillus flavus* VKM F-1024. FEMS Microbiol Lett 235:51–56

Mahmoudi N.,Ciceron L., Franetich J-F., Farhati K., Silvie O., Eling W., Sauerwein R., Danis M., Mazier D., Derouin F. In vitro activities of 25 quinolones and fluoroquinolones against liver and blood stage *Plasmodium* spp. Antimicrob. Agents Chemother. 2003. V. 47. N 8. P.2636-2639.

Martens R, Wetzstein HG, Zadrazil F, Capelari M, Hoffmann P, Schmeer N. Degradation of the fluoroquinolone enrofloxacin by wood-rotting fungi. Appl. Environ. Microbiol. 1996. 62: 4206-4209.

Martinsen B, Horsberg TE. Comparative single-dose pharmacokinetics of four quinolones, oxolinic acid, flumequine, sarafloxacin, and enrofloxacin, in Atlantic salmon (*Salmo salar*) held in seawater at 10°C. Antimicrob. Agents Chemother. 1995. 39: 1059-1064.

McGuirk PR, Jefson MR, Mann DD, Elliott NC, Chang P, Cisek EP, Cornell CP, Gootz TD, Haskell SL, Hindahl MS,

LaFleur LJ, Rosenfeld MJ, Shryock TR, Silvia AM, Weber FH. Synthesis and structure-activity relationships of 7-diazabicycloalkylquinolones, including danofloxacin, a new quinolone antibacterial agent for veterinary medicine. J. Med. Chem. 1992. 35: 611-620.

McKay VA, Thompson SJ, Tran PM, Goodall KJ, Brimble MA, Barker D. Stereoselective synthesis of 4-substituted 4-hydroxypiperidines via epoxidation–ring opening of 4-methylenepiperidines. Synlett. 2010. 17:2631–2635. doi: 10.1055/s-0030-1258778

Mendoza A, Perez-Silanes S, Quiliano M, Pabón A, Galiano S, Gonzalez G, Garavito G, Zimic M, Vaisberg A, Aldana I, Monge A, Deharo E (2011) Aryl piperazine and pyrrolidine as antimalarial agents. Synthesis and investigation of structure-activity relationships. Exp Parasitol. 128(2):97-103. doi: 10.1016/j.exppara.2011.02.025

Mihovilovic MD, Spina M, Stanetty P (2005) Synthesis and yeast - mediated bioreduction of α-keto-β-lactams bearing a functionalized and rigid side chain. Arkivoc. 5:33-44. doi: 10.3998/ark.5550190.0006.504

Miller IM, Wittreich JM, Cook T, Vogel R. The safety and efficacy of topical norfloxacin compared with chloramphenicol for the treatment of external ocular bacterial infections. Eye 6: 111-114.

Mitchell MA. Enrofloxacin. J. Exotic Pet Med. 2006. 15: 66-69.

Modyanova L.V., Duduchava M.R., Piskunkova N.F., Grishina G.V., Terent'ev P.B., Parshikov I.A. Microbiological Transformation of Piperidine and Pyridine Derivatives. Cheminform. 2010. V.31, N 12. http://dx.doi.org/10.1002/chin.200012047

Modyanova LV, Duduchava MR, Piskunkova NF, Grishina GV, Terentyev PB, Parshikov IA (1999) Microbial transformations of piperideine and pyridine derivatives. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 33(5):580-586. doi: 10.1007/BF02324642

Modyanova LV, Vorobyeva LI, Shibilkina OK, Dovgilevich EV, Terentyev PB, Kost AN (1990) Microbial transformation of nitrogen-containing heterocyclic compounds. I. Hydroxylation of isomeric methyl- and dimethylpyridines by microscopic fungi. Biotekhnologiya 1990(3):24–27

Mountfield RJ, Hopper DJ (1998) The formation of 1-hydroxymethylnaphthalene and 6-hydroxymethylquinoline by both oxidative and reductive routes in *Cunninghamella elegans*. Appl Microbiol Biotechnol 50:379–383

Mugnaini C, Pasquini S, Corelli F. The 4-quinolone-3-carboxylic acid motif as a multivalent scaffold in medicinal chemistry. Curr. Med. Chem. 2009. 16: 1746-1767.

Müller R, Rappert S (2010) Pyrazines: occurrence, formation and biodegradation. Appl Microbiol Biotechnol 85:1315–1320

Muregi FW, Ishih A (2010) Next-generation antimalarial drugs: hybrid molecules as a new strategy in drug design. Drug Dev Res 71:20–32

Murphy CD, Clark BR, Amadio J. Metabolism of fluoroorganic compounds in microorganisms: impacts for the environment and the production of fine chemicals. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2009. 84: 617-629.

Neef G, Eder U, Petzoldt K, Seeger A, Wieglepp H (1982) Microbial hydroxylation of β-carboline derivatives. J Chem Soc Chem Commun 1982:366–367

Nguyen QC, Nguyen TT, Yougnia R, Gaslonde T, Dufat H, Michel S, Tillequin F. Acronycine derivatives: a promising series of anti-cancer agents. Anti-Cancer Agents Med. Chem. 2009. 9: 804-815.

Nojiri H, Habe H, Omori T (2001) Bacterial degradation of aromatic compounds via angular dioxygenation. J Gen Appl Microbiol 47:279–305

Obata H, Kawahara H, Sugiyama A (1997) Microbial transformation of carbazole to indole-3-acetic acid by *Flavobacterium* sp. OCM-1. Biosci Biotechnol Biochem 61:525–526

Oliphant C.M., Green G.M. Quinolones: a comprehensive review. Am. Fam. Physician. 2002. V. 65. N 3. P.455-464.

Oshima T, Kawai S, Egami F (1965) Oxidation of indole to indigotin by *Pseudomonas indoloxidans*. J Biochem 58:259–263

Osorio-Lozada A, Tovar-Miranda R, Olivo HF (2008) Biotransformation of *N*-piperidinylacetophenone with *Beauveria bassiana* ATCC-7159. J Mol Catal B: Enzym. 55(1-2):30-36. doi: 10.1016/j.molcatb.2007.12.026

Ouchiyama N, Zhang Y, Omori T, Kodama T (1993) Biodegradation of carbazole by *Pseudomonas* spp. CA06 and CA10. Biosci Biotechnol Biochem 57:455–460

Pacorel B, Leung SC, Stachulski AV, Davies J, Vivas L, Lander H, Ward SA, Kaiser M, Brun R, O'Neill PM (2010) Modular synthesis and *in vitro* and *in vivo* antimalarial assessment of C-10 pyrrole Mannich base derivatives of artemisinin. J Med Chem. 53:633–640.

Parshikov I. A., Freeman J. P., Lay J. O. Jr., Moody J. D., Williams A. J., Beger R. D., Sutherland J. B. Metabolism of the veterinary fluoroquinolone sarafloxacin by the fungus *Mucor*

ramannianus. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology. 2001b. V. 26. P.140-144.

Parshikov I. A., Heinze T. M., Moody J. D., Freeman J. P.,·Williams A. J., Sutherland J. B. The fungus *Pestalotiopsis guepini* as a model for biotransformation of ciprofloxacin and norfloxacin. Applied Microbiology and Biotechnology. 2001a. V. 56. P.474-477.

Parshikov I. A., Moody J. D., Freeman J. P., Lay J.O., Williams A. J., Heinze T. M., Sutherland J. B. Formation of conjugates from ciprofloxacin and norfloxacin in cultures of *Trichoderma viride*. // Mycologia. 2002. V. 94. N 1. P.1-5.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Lay J.O. Jr., Beger R.D., Williams A.J., Sutherland J.B. Microbiological transformation of enrofloxacin by the fungus *Mucor ramannianus*. 100th General Meeting of American Society for Microbiology, Los Angeles, California, May 21-25, 2000b, Q-180.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Lay J.O. Jr., Moody J.D., Williams A.J., Sutherland J.B. Formation of unusual ciprofloxacin and norfloxacin conjugates by the fungus *Trichoderma viride*. 100th General Meeting of American Society for Microbiology, Los Angeles,California, May 21–25, 2000a, Q-181.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Lay J.O. Jr., Moody J.D., Williams A.J., Beger R.D., Sutherland J.B. Metabolism of the

veterinary fluoroquinolone sarafloxacin by the fungus *Mucor ramannianus*. 100th General Meeting of American Society for Microbiology, Los Angeles, California, May 21–25, 2000c, Q-182.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Lay J.O., Beger R.D., Williams A.J., Sutherland J.B. Microbiological transformation of enrofloxacin by the fungus *Mucor ramannianus*. Applied and Environmental Microbiology. 2000d. V. 66. N 6. P.2664-2667.

Parshikov I.A., Freeman J.P., Williams A.J., Moody J.D., Sutherland J.B. Microbiological transformation of *N*-acetylphenothiazine by fungi. 99th General Meeting of American Society for Microbiology, Chicago, Illinois, May 30 – June 3, 1999b, Q-258.

Parshikov I.A., Heinze T.M., Moody J.D., Freeman J.P., Williams A.J., Sutherland J.B. The fungus *Pestalotiopsis guepini*. as a model for biotransformation of ciprofloxacin and norfloxacin. 101th General Meeting of American Society for Microbiology, Orlando, Florida, May 20-24, 2001c, Q-191.

Parshikov I.A., Heinze T.M., Moody J.D., Williamson J.S. Microbial transformation of the Antimalarial drug Primaquine (8-Aminoquinoline) by *Beauveria bassiana*. 102th General Meeting of American Society for Microbiology, Salt Lake City, Utah, May 19-23, 2002c, Q-83.

Parshikov I.A., Heinze T.M., Williams A.J., Moody J.D., Freeman J.P., Sutherland J.B. Biotransformation of the antibacterial agent cinoxacin by the fungus *Beauveria bassiana*. 102th General Meeting of American Society for Microbiology, Salt Lake City, Utah, May 19-23, 2002a, Q-78

Parshikov I.A., Modyanova L.V., Dovgilevich E.V., Terentyev P.B., Vorobyeva L.I., Grishina G.V. Microbiological Transformations of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds. Part 3. Microbiological Synthesis of Hydroxy Derivatives of 1-Benzoylpiperidine and 1-Benzoylpyrrolidine. Cheminform. 2010b, v.24, N 38.

Parshikov I.A., Moody J.D., Heinze T.M., Freeman J.P., Williams A.J., Sutherland J.B. Transformation of cinoxacin by *Beauveria bassiana*. // FEMS Microbiol. Lett. 2002b. V. 214. P.133-136.

Parshikov I.A., Sutherland J.B. The use of *Aspergillus niger* cultures for biotransformation of terpenoids. Process Biochemistry. 2014. V.49. N 12. P. 2086-2100.

Parshikov I.A., Terent'ev P.B., Modyanova L.V. Microbiological Transformations of Nitrogen-Containing Heterocycles. Cheminform. 2010. V.26, N 30.

Parshikov I.A., Terent'ev P.B., Piskunkova N.F., Gracheva R.A., Bulakhov G.A. Microbial Transformation of 4-

Phenylpyrrolidone-2 Derivatives by Micellar Fungi. Cheminform. 2010a. V. 29. N 1.

Parshikov I.A., Terentyev P.B., Modyanova L.V., Duduchava M.R., Dovgilevich E.V., Butakoff K.A. Microbiological Transformation of 9-Amino-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine. Cheminform. 2010c, V.26, N 10

Parshikov I.A., Freeman J.P., Williams A.J., Moody J.D., Sutherland J.B. Biotransformation of *N*-acetylphenothiazine by fungi. Applied Microbiology and Biotechnology. 1999 V. 52. P.553–557

Parshikov I.A., Modyanova L.V., Dovgilevich E.V., Terentyev P.B., Vorobyeva L.I., Grishina G.V. Microbiological transformation of nitrogen-containing heterocyclic compounds. 3. Microbiological synthesis of hydroxy derivatives of 1-benzoylpiperidine and 1-benzoylpyrrolidine. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1992. V. 28. N 2. P.159-162.

Parshikov I.A., Netrusov A.I., Sutherland J.B. Microbial transformation of azaarenes and potential uses in pharmaceutical synthesis. Appl. Microbiol. Biotecnol. 2012a. V.95. N 4. P.871-879.

Parshikov I.A., Sutherland J.B. Microbial transformations of antimicrobial quinolones and related drugs. J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2012b. V.39. N 12. P. 1731-1740.

Parshikov IA, Netrusov AI, Sutherland JB Microbial transformation of antimalarial terpenoids. Biotechnology Advances. 2012c. V. 30. N 6. P.1516–1523.

Parshikov I.A., Terent’ev P.B., Modyanova L.V., Duduchava M.R., Dovgilevich E.V., Butakov K.A. Microbial transformations of 9-amino-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 1994a. V. 30. P.627–628.

Parshikov I.A., Terentyev P.B., Modyanova L.V. Microbial transformation of nitrogenous heterocycles. Khim Geterotsikl Soed 1994b. N 11-12. P.1510–1535.

Parshikov, I.A., Heinze T.M., Williams A.J., Moody J.D., Freeman J.P., Sutherland J.B. Biotransformation of the antibacterial agent cinoxacin by the fungus *Beauveria bassiana*. FEMS Microbiology Letters. 2002b. V.214. P.133-136.

Parshikov I.A., Muralieedharan K.M., Avery M.A., Williamson J.S. Hydroxylation of 10-deoxoartemisinin by *Cunninghamella elegans*. Journal of Natural Products. 2004a. V.67. N 9. P. 1595-1597.

Parshikov I.A., Muralieedharan K.M., Avery M.A., Williamson J.S. Transformation of artemisinin by *Cunninghamella elegans*. Applied Microbiology and Biotechnology. 2004b. V.64. N 6. P. 782-786.

Parshikov I.A., Miriala B., Avery M.A., Williamson J.S. Hydroxylation of 10-deoxoartemisinin to 15-hydroxy-10-deoxoartemisinin by *Aspergillus niger*. Biotechnology Letters. 2004c. V.26. N 7. P. 607-610.

Parshikov I.A., Miriyala B., Muralieedharan K.M., Illendula A., Avery M.A., Williamson J.S. Biocatalysis of the antimalarial artemisinin by *Mucor ramannianus strains*. Pharmaceutical Biology. 2005. V.43. N 7. P. 579-582.

Parshikov IA, Miriyala B, Muraleedharan KM, Avery MA, Williamson JS. Microbial transformation of artemisinin to 5-hydroxyartemisinin by *Eurotium amstelodami* and *Aspergillus niger*. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology. 2006. V.33. N 5. P. 349-352.

Parshikov I.A., Netrusov A.I., Sutherland J.B. Microbial transformation of azaarenes and potential uses in pharmaceutical synthesis. Appl. Microbiol. Biotecnol. 2012a. V.95. N 4. P.871-879.

Parshikov I.A., Sutherland J.B. Microbial transformations of antimicrobial quinolones and related drugs. J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2012b. V.39. N 12. P. 1731-1740.

Parshikov I.A., Silva E.O., Furtado N.A.J.C. Transformation of saturated nitrogen-containing heterocyclic

compounds by microorganisms. Appl. Microbiol. Biotecnol. 2014. V.98. N 4. P. 1497-1506.

Parshikov I.A., Khasaeva F.M. Bioconversion of 2‐ Ethylpyridine by *Beauveria bassiana*. Young Scientist. 2015. N 15(95). P.241-243.

Parshikov I.A., Sutherland J.B. Original Strain of Umbelopsis ramanniana R-56 in ATCC. 2015. Dataset: ResearchGate http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.1.4445.6167

Parshikov I.A. Microbial Transformation of Nitrogen Containing Heterocycles. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2016a. − 130 p.

Parshikov I.A. Microorganisms in Chemistry of Terpenoids. – Dallas: Primedia E-launch LLC, 2016b. − 102 p.

Peters W. The evolution of tafenoquine–antimalarial for a new millennium. J Roy Soc Med. 1999. 92:345–352

Petersen M, Kiener A (1999) Biocatalysis: preparation and functionalization of *N*-heterocycles. Green Chem. 1:99–106.

Petersen M, Kiener A (1999) Biocatalysis: preparation and functionalization of *N*-heterocycles. Green Chem 1:99–106

Prachayasittikul S, Treeratanapiboon L, Ruchirawat S, Prachayasittikul V (2009) Novel activities of 1-

adamantylthiopyridines as antibacterial, antimalarials and anticancers. EXCLI J 8:121–129

Prasad GS, Girisham S, Reddy SM (2009) Studies on microbial transformation of meloxicam by fungi. J Microbiol Biotechnol 19:922–931

Radic Z, Sit RK, Kovarik Z, Berend Z, Garcia E, Zhang L, Amitai G, Green C, Radic B, Fokin VV, Sharpless KB, Taylor P (2012) Refinement of structural leads for centrally acting oxime reactivators of phosphylated cholinesterases. J Biol Chem. 287(15):11798–11809. doi: 10.1074/jbc.M111.333732

Rajini KS, Aparna P, Sasikala C, Ramana CV (2011) Microbial metabolism of pyrazines. Crit Rev Microbiol 37:99–112

Ray L, Das Gupta C, Majumdar S K (1983) Microbiological reduction of quininone to quinidine. Appl Environ Microbiol 45:1935–1936

Refaie FM, Esmat AY, Gawad SMA, Ibrahim AM, Mohamed MA (2005) The antihyperlipidemic activities of 4(3*H*)-quinazolinone and two halogenated derivatives in rats. Lipids Health Dis 4:22, p. 1–11

Ren D, Zhang X, Yan K, Yuan S, Lu X (2006) Studies on the degradation of indole using white rot fungus. Fresenius Environ Bull 15:1238–1243

Resnick SM, Torok DS, Gibson DT (1993) Oxidation of carbazole to 3-hydroxycarbazole by naphthalene 1,2-dioxygenase and biphenyl 2,3-dioxygenase. FEMS Microbiol Lett 113:297–302

Richardson DW, Wyso EM (1960) Human pharmacology of guanethidine. Annals of the New York Academy of Sciences. 88: 944-955. doi: 10.1111/j.1749-6632.1960.tb20086.x

Rigos G, Troisi GM. Antibacterial agents in Mediterranean finfish farming: a synopsis of drug pharmacokinetics in important euryhaline fish species and possible environmental implications. Rev. Fish Biol. Fisheries. 2005. 15: 53-73.

Rios R, Ibrahem I, Vesely J, Sundén H, Córdova A (2007) Organocatalytic asymmetric 5-hydroxypyrrolidine synthesis: a highly enantioselective route to 3-substituted proline derivatives. Tetrahedron Lett. 48:8695-8699. doi: 10.1016/j.tetlet.2007.10.028

Robicsek A., Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, Bush K, Hooper DC. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nature Med. 2006. 12: 83-88.

Rocco F (2003) Quinine: Malaria and the Quest for a Cure that Changed the World. Harper Collins, New York, 348 p

Röger P, Erben A, Lingens F (1990) Microbial metabolism of quinoline and related compounds. IV. Degradation of

isoquinoline by *Alcaligenes faecalis* Pa and *Pseudomonas diminuta* 7. Biol Chem Hoppe-Seyler 371:511–513

Romanova NN, Tallo TG, Bundel YG (1995) Synthesis and stereochemistry of chiral azetidin-2-ones and azetidine-2-thiones. 3. Stereodirected construction of the β-lactam fragment of the thienamycin molecule. Chem Heterocycl Compd. 31(2):223-226. doi: 10.1007/BF01169684

Rothenburger S, Atlas RM (1993) Hydroxylation and biodegradation of 6-methylquinoline by pseudomonads in aqueous and nonaqueous immobilized-cell bioreactors. Appl Environ Microbiol 59:2139–2144

Rui L, Reardon KF, Wood TK (2005) Protein engineering of toluene *ortho*-monooxygenase of *Burkholderia cepacia* G4 for regiospecific hydroxylation of indole to form various indigoid compounds. Appl Microbiol Biotechnol 66:422–429

Sabbour MS, El Bokl MA, Osman LM. Experiences on the efficacy and safety of nalidixic acid, oxolinic acid, cinoxacin and norfloxacin in the treatment of urinary tract infections (UTI). Infection 12: 377-380.

Saliba KJ, Kirk K (1998) Clotrimazole inhibits the growth of *Plasmodium falciparum* in vitro. Trans Roy Soc Trop Med Hyg 92:666–667

Sappal R., Chaudhary R.K., Sandhu H.S., Sidhu P.K. Pharmacokinetics, urinary excretion and plasma protein binding of danofloxacin following intravenous administration in buffalo calves (*Bubalus bubalis*). Vet. Res. Commun. 2009. V. 33. N 7. P.659-667.

Sarma P.S. Norfloxacin: a new drug in the treatment of falciparum malaria. Ann. Intern. Med. 1989. V. 111. P.336-337.

Sasikala C, Ramana CV, Rao PR (1994) Photometabolism of heterocyclic aromatic compounds by *Rhodopseudomonas palustris* OU 11. Appl Environ Microbiol 60:2187–2190

Schellhorn C. Classification of quinolones by V. Andriole. Infection. 1998. V. 26. N 1. P.46.

Schwarz G, Bauder R, Speer M, Rommel TO, Lingens F (1989) Microbial metabolism of quinoline and related compounds. II. Degradation of quinoline by *Pseudomonas fluorescens* 3, *Pseudomonas .putida* 86, and *Rhodococcus* spec B1. Biol Chem Hoppe-Seyler 370:1183–1189

Seebacher W, Weis R (2011) Novel antimalarial 3-azabicyclo[3.2.2]nonane derivatives. European patent N 2301627A1, 30.03.2011.

Sellyei B., Varga Z., Szentesi-Samu K., Kaszanyitzky E., Magyar T. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida*

isolated from swine and poultry. // Acta Vet. Hung. 2009. V. 57. N 3. P.357-367.

Sharma PC, Jain A, Jain S, Pahwa R, Yar MS. Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. J. Enz. Inhib. Med. Chem. 2010. 25: 577-589.

Sharma R, Samadhiya P, Srivastava SD, Srivastava SK (2011) Synthesis and biological activity of 2-oxo-azetidine derivatives of phenothiazine. Org Commun. 4(2):42-51.

Shibuya H, Kitamura C, Maehara S, Nagahata M, Winarno H, Simanjuntak P, Kim H-S, Wataya Y, Ohashi K (2003) Transformation of *Cinchona* alkaloids into 1-*N*-oxide derivatives by endophytic *Xylaria* sp. isolated from *Cinchona pubescens*. Chem Pharm Bull 51:71–74

Shih TL, Liang MT, Wu KD, Lin CH (2011) Synthesis of polyhydroxy 7- and *N*-alkyl-azepanes as potent glycosidase inhibitors. Carbohydr Res. 346(2):183–190. doi: 10.1016/j.carres.2010.11.014

Shih TL, Yang RY, Li ST, Chiang CF, Lin CH (2007) Expeditious synthesis of tri- and tetrahydroxyazepanes from D-(-)-quinic acid as potent glycosidase inhibitors. J Org Chem. 72:4258-4261. doi: 10.1021/jo070058x

Shukla OP (1984) Microbial transformation of pyridine compounds. Proc Ind Acad Sci Chem Sci 93:1143–1153

Shukla OP (1986) Microbial transformation of quinoline by a *Pseudomonas* sp. Appl Environ Microbiol 51:1332–1342

Shukla OP (1987) Microbiological transformation and biodegradation of quinoline: isolation and characterization of quinoline-degrading bacteria and identification of early intermediates. Biol Mem (Lucknow) 13:115–131

Siebers-Wolff S, Arfmann H-A, Abraham W-R, Kieslich K (1993) Microbiological hydroxylation and N-oxidation of cinchona alkaloids. Biocatalysis 8:47–58

Silva E.O., Carvalho T.C., Parshikov I.A., Santos R.A., Emery F.S., Furtado N.A.J.C. Cytotoxicity of lapachol metabolites produced by probiotics. Letters in Applied Microbiology. 2014. V.59. N 1. P. 108-114.

Singh P, Sachdeva S, Raj R, Kumar V, Mahajan MP, Nasser S, Vivas L, Gut J, Rosenthal PJ, Feng TS, Chibale K (2011) Antiplasmodial and cytotoxicity evaluation of 3-functionalized 2-azetidinone derivatives. Bioorg Med Chem Lett. 21(15):4561-4563. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.05.119

Singh P, Singh P, Kumar M, Gut J, Rosenthal PJ, Kumar K, Kumar V, Mahajan MP, Bisetty K. Synthesis, docking and *in vitro* antimalarial evaluation of bifunctional hybrids derived from

β-lactams and 7-chloroquinoline using click chemistry. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 V. 22. N 1. P.57-61. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.11.082

Sisca TS, Heel RC, Romankiewicz JA. Cinoxacin—A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the treatment of urinary tract infections. Drugs. 1983. 25: 544-569.

Srairi D, Maurey G (1987) Hydroxylations microbiologiques de pyrrolidinones-2. Bull Soc Chim Fr. 2:297-301.

Stephan I, Tshisuaka B, Fetzner S, Lingens F (1996) Quinaldine 4-oxidase from *Arthrobacter* sp Rü61a, a versatile procaryotic molybdenum-containing hydroxylase active towards N-containing heterocyclic compounds and aromatic aldehydes. Eur J Biochem 236:155–162

Sugino A, Peebles CL, Kreuzer KN, Cozzarelli NR. Mechanism of action of nalidixic acid: purification of *Escherichia coli nalA* gene product and its relationship to DNA gyrase and a novel nicking-closing enzyme. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1977. 74: 4767-4771.

Sukul P, Spiteller M (2007) Fluoroquinolone antibiotics in the environment. Rev Environ Contam Toxicol. 191:131–162. doi: 10.1007/978-0-387-69163-3_5

Sun H, Millar KM, Yang J, Abboud K, Horenstein BA (2000) A new asymmetric route to substituted piperidines: synthesis of *N*-alkyl-3,4-dihydroxy-5-alkylpiperidines. Tetrahedron Lett. 41(16):2801-2804. doi: 10.1016/S0040-4039(00)00267-7

Sutherland JB, Cross EL, Heinze TM, Freeman JP, Moody JD (2005) Fungal biotransformation of benzo[*f*]quinoline, benzo[*h*]quinoline, and phenanthridine. Appl Microbiol Biotechnol 67:405–411.

Sutherland JB, Evans FE, Freeman JP, Williams AJ (1996) Biotransformation of quinoxaline by *Streptomyces badius*. Lett Appl Microbiol 22:199–201.

Sutherland JB, Evans FE, Freeman JP, Williams AJ, Deck J, Cerniglia CE (1994b) Identification of metabolites produced from acridine by *Cunninghamella elegans*. Mycologia 86:117–120.

Sutherland JB, Freeman JP, Heinze TM, Moody JD, Parshikov IA, Williams AJ, Zhang D (2001) Oxidation of phenothiazine and phenoxazine by *Cunninghamella elegans*. Xenobiotica 31:799–809.

Sutherland JB, Freeman JP, Williams AJ (1998a) Biotransformation of isoquinoline, phenanthridine, phthalazine,

quinazoline, and quinoxaline by *Streptomyces viridosporus*. Appl Microbiol Biotechnol 49:445–449

Sutherland JB, Freeman JP, Williams AJ, Cerniglia CE (1994a) *N*-oxidation of quinoline and isoquinoline by *Cunninghamella elegans*. Exp Mycol 18:271–274

Sutherland JB, Freeman JP, Williams AJ, Deck J (1998b) Metabolism of cinnoline to *N*-oxidation products by *Cunninghamella elegans* and *Aspergillus niger*. J Ind Microbiol Biotechnol 21:225–227

Sutherland JB, Freeman JP, Williams AJ, Deck J (1999) Biotransformation of phthalazine by *Fusarium moniliforme* and *Cunninghamella elegans*. Mycologia 91:114–116.

Sutherland JB, Heinze TM, Pearce MG, Deck J, Williams AJ, Freeman JP (2009) Biotransformation of acridine by *Mycobacterium vanbaalenii*. Environ Toxicol Chem 28:61–64.

Sutherland JB, Heinze TM, Schnackenberg LK, Freeman JP, Williams AJ (2011) Biotransformation of quinazoline and phthalazine by *Aspergillus niger*. J Biosci Bioeng 111:333–335.

Taggart JV, Earle DP, Berliner RW, Welch WJ, Zubrod CG, Jailer JW, Kuhn BH, Norwood J, Shannon JA (1948) Studies on the chemotherapy of the human malarias. V. The antimalarial activity of quinacrine. J Clin Invest 27:93–97.

Takayama T, Umemiya H, Amada H, Yabuuchi T, Shiozawa F, Katakai H, Takaoka A, Yamaguchi A, Endo M, Sato M (2010) Pyrrole derivatives as potent inhibitors of lymphocyte-specific kinase: structure, synthesis, and SAR. Bioorg Med Chem Lett 20:108–111.

Taniguchi T, Ogasawara K (2000) A diastereocontrolled synthesis of (+)-febrifugine: a potent antimalarial piperidine alkaloid. Org Lett. 2(20):3193–3195. doi: 10.1021/ol006384f

Terent’ev PB, Zilberstein TM, Borisenko AA, Shmorgunov VA, Piskunkova NF, Grishina GV (2003) Transformation of 1,2,5,6-tetrahydropyridines with mycellar fungi. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 39(7):885-894. doi: 10.1023/A:1026142220384

Terent'ev PB, Parshikov IA, Grishina GV, Piskunkova NF, Chumakov TI, Bulakhov GA (1997) Hydroxylation of the double bond in 1-benzyl-3-methyl-Δ^3-piperidine by mycelium fungi. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 33(5): 619-620. doi: 10.1007/BF02291950

Teuscher G, Teuscher E (1965) 5-Hydroxyindole-3-acetic acid as a metabolic product of indole-3-acetic acid produced by ergot fungus. Phytochemistry 4:511–515.

Thibodeaux CJ, Chang WC, Liu HW (2012) Enzymatic chemistry of cyclopropane, epoxide, and aziridine biosynthesis. Chem Rev. 112(3):1681-1709. doi: 10.1021/cr200073d

Vale N, Moreira R, Gomes P (2009) Primaquine revisited six decades after its discovery. Eur J Med Chem 44:937–953.

Van Herwijnen R, de Graaf C, Govers HAJ, Parsons JR (2004) Estimation of kinetic parameter for the biotransformation of three-ring azaarenes by the phenanthrene-degrading strain *Sphingomonas* sp LH128. Environ Toxicol Chem 23:331–338.

Vickers S, Polsky SL (2000) The biotransformation of nitrogen containing xenobiotics to lactams. Curr Drug Metab. 1(4):357-389. doi: 10.2174/1389200003338929

Vickers S, Polsky SL (2000) The biotransformation of nitrogen containing xenobiotics to lactams. Curr Drug Metab 1:357–389.

Vorobyeva LI, Parshikov IA, Dorre M, Dovgilevich EV, Modyanova LV, Terentyev PB, Nikishova NG. Microbial transformations of nitrogen-containing heterocyclic compounds. II. Hydroxylation of ethylpyridines by microscopic fungi. Biotekhnologiya 1990. N 4. P.24–27.

Waldau D, Methling K, Mikolasch A, Schauer F. Characterization of new oxidation products of 9*H*-carbazole and

structure related compounds by biphenyl-utilizing bacteria. Appl Microbiol Biotechnol. 2009. 81:1023–1031.

Walsh JJ, Coughlan D, Heneghan N, Gaynor C, Bell A. A novel artemisinin-quinine hybrid with potent antimalarial activity. Bioorg Med Chem Lett. 2007. 17:3599–3602.

Walsh JJ, Coughlan D, Heneghan N, Gaynora C, Bell A (2007) A novel artemisinin–quinine hybrid with potent antimalarial activity. Bioorg Med Chem Lett. 17:3599–3602.

Wang F, Langley R, Gulten G, Dover LG, Besra GS, Jacobs WR, Sacchettini JC (2007) Mechanism of thioamide drug action against tuberculosis and leprosy. J Exp Med 204:73–78

Waring MJ, Wakelin LPG, Lee JS (1975) A solvent-partition method for measuring the binding of drugs to DNA. Application to the quinoxaline antibiotics echinomycin and triostin A. Biochim Biophys Acta 407:200–212

Watson GK, Houghton C, Cain RB (1974) Microbial metabolism of the pyridine ring. The hydroxylation of 4-hydroxypyridine to pyridine 3,4-diol (3,4-dihydroxypyridine) by 4-hydroxypyridine 3-hydroxylase. Biochem. J. V. 140. P.265–276.

Watt G., Shanks G. D., Edstein M.D., Pavanand K., Webster H.K., Wechgritaya S. Ciprofloxacin treatment of drug-resistant falciparum malaria. J. Infect. Dis. 1991. V. 164. P.602-604.

Weintraub P.M, Sabol J.S., Kane J.M., Borcherding D.R. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines. Tetrahedron. 2003. V. 59. N 17. P.2953–2989.

Wetzstein H.-G. Biologische Abbaubarkeit der Gyrasehemmer: Chinolone in der Umwelt. Pharmazie in unserer Zeit. 2001. V. 30, P.450–457.

Wetzstein H.-G. Comparative mutant prevention concentrations of pradofloxacin and other veterinary fluoroquinolones indicate differing potentials in preventing selection of resistance. Antimicrob. Agents Chemother. 2005. V. 49. N 10. P.4166-4173.

Wetzstein H.-G., Dalhoff A., Karl W. BAY 12-8039, a new 8-methoxyquinolone, is degraded by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum*. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - Toronto, Canada, 1997. - Abstract F 157. P.172.

Wetzstein H.-G., Hallenbach W. Tuning of antibacterial activity of a cyclopropyl fluoroquinolone by variation of the substituent at position C-8. J. Antimicrob. Chemother. 2011. 66: 2801-2808.

Wetzstein H.-G., Schneider J., Karl W. Metabolite proving fungal cleavage of the aromatic core part of a fluoroquinolone antibiotic. AMB Express 2012. V. 2. N 3.

Wetzstein H.-G., Schneider J., Karl W. Patterns of metabolites produced from the fluoroquinolone enrofloxacin by basidiomycetes indigenous to agricultural sites. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2006. V. 71. P.90-100.

Wetzstein H.-G., Stadler M., Tichy H.-V., Dalhoff A., Karl W. Degradation of ciprofloxacin by basidiomycetes and identification of metabolites generated by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum*. Appl. Environ. Microbiol. 1999. V. 65. N 4. P.1556-1563.

Wetzstein H.-G., Schmeer N., Karl W. Degradation of the fluoroquinolone enrofloxacin by the brown rot fungus *Gloeophyllum striatum*: Identification of metabolites. Appl. Environ. Microbiol. 1997. V. 63. P.4272-4281.

Wetzstein H.-G., Schneider J., Karl W. Comparative biotransformation of fluoroquinolone antibiotics in matrices of agricultural relevance. In: Veterinary Pharmaceuticals in the Environment (Henderson KL, Coats JR, eds). 2010. Oxford University Press, New York.

Wieser M., Fujii N., Yoshida T., Nagasawa T. Carbon dioxide fixation by reversible pyrrole-2-carboxylate decarboxylase from *Bacillus megaterium* PYR2910. Eur. J. Biochem. 1998. V. 257. P.495–499.

Williams A.J., Deck J.D., Freeman J.P., Chiarelli M.P., Adjei T.M., Heinze T.M., Sutherland J.B. Biotransformation of flumequine by the fungus *Cunninghamella elegans*. Chemosphere. 2007. V. 67. P.240-243

Williams A.J., Parshikov I.A., Moody J.D., Heinze T.M., Freeman J.P., Sutherland J.B. The metabolism of two antibacterial agents, norfloxacin and sarafloxacin by the saprobic fungus *Trichoderma* sp. during growth on the rise hulls. 101th General Meeting of American Society for Microbiology, Orlando, Florida, May 20-24, 2001, Q-195.

Williams, A.J., Parshikov I.A., Moody J.D., Heinze T.M., Sutherland J.B. Fungal transformation of an antimicrobial fluoroquinolone drug during growth on poultry litter materials. The Journal of Applied Poultry Research. . 2004. N 13. P.235-240.

Williamson J.S., Parshikov I.A.,Avery M.A. Biotransformations of Artemisinin. in: - Recent Progress in Medicinal Plants, (Phytochemistry and Pharmacology). 2007, V. 17, P. 115-138.

Willumsen P.A., Johansen J.E., Karlson U., Hansen B.M. Isolation and taxonomic affiliation of N-heterocyclic aromatic hydrocarbon-transforming bacteria. Appl Microbiol Biotechnol. 2005. V. 67.:P.420–428.

Willumsen P.A., Nielson J.K., Karlson U. Degradation of phenanthrene-analogue azaarenes by *Mycobacterium gilvum* strain LB307T under aerobic conditions. Appl Microbiol Biotechnol. 2001. V. 56. P.539–544.

Wright A.D., Goclik E., König G.M., Kaminsky R. Lepadins D-F: antiplasmodial and antitrypanosomal decahydroquinoline derivatives from the tropical marine tunicate *Didemnum* sp. J. Med. Chem. 2002. V. 45. N 14. P.3067-3072.

Yang W., Davis P.J.. Microbial models of mammalian metabolism: biotransformations of *N*-methylcarbazole using the fungus *Cunninghamella echinulata*. Drug Metab. Dispos. 1992. V. 20. P.38–46.

Yasuhara A., Akiba-Goto M., Fujishiro K., Uchida H., Uwajima T., Aisaka K. Production of aldehyde oxidases by microorganisms and their enzymatic properties. J Biosci. Bioeng.. 2002. V. 94. P.124–129.

Yoshida T, Sada Y, Nagasawa T. Bioconversion of 2,6-dimethylpyridine to 6-methylpicolinic acid by *Exophiala dermatitidis* (Kano) de Hoog DA5501 cells grown on *n*-dodecane. Appl. Microbiol. Biotechnol. 2010. V. 86. P.1165–1170.

Zefirov N.S., Agapova S.R., Bulakhova I.M., Terent'ev P.B., Vasyukova N.I., Modyanova L.V. Microbiological

transformation of nitrogen-containing heterocyclic compounds. Izv. Ross. Akad. Nauk Ser. Biol. 1995. N 3. P.367–371.

Zefirov N.S., Agapova S.R., Terentiev P.B., Bulakhova I.M., Vasyukova N.I., Modyanova L.V. Degradation of pyridine by *Arthrobacter crystallopoietes* and *Rhodococcus opacus* strains. FEMS Microbiol. Lett. 1994. V. 118. P.71–74.

Zefirov N.S., Terentiev P.B., Modyanova L.V., Dovgilevich E.V. Regio- and stereoselective hydroxylation of some nitrogen heterocyclic compounds by microorganisms. Ind. J. Chem. 1993. N 32B.: P.54–57.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Паршиков Игорь Альбертович

Монография

Микроорганизмы в химии азотистых гетероциклов

Ответственный редактор Калюжин О.В.
Художественный редактор Зарайский Е.И.
Компьютерная верстка Хасаева Ф.М.



ISBN 978-164008524-4
9 781640 085244